

**ÉCOLE DOCTORALE Santé Science et Technologie**

**Équipe EA 4244 – Laboratoire de physicochimie des matériaux et  
de Biomolécules (PCMB)**

# **THÈSE**

Présentée par :

**Khalid ZINE**

Soutenue le : 16 décembre 2011

Pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université François - Rabelais**

Spécialité : Chimie Organique

**Synthèse régio- et stéréosélective du 4,4,4-  
trifluorobut-2-énoate d'éthyle porteur d'un  
groupement tributylstannyle en position  
alpha ou bêta :**

**Réactivité cupro-catalysée des vinylétains en  
l'absence de complexes du palladium**

**THÈSE dirigée par :**

**M. ABARBRI Mohamed**

Professeur, Université François – Rabelais, Tours

**RAPPORTEURS :**

**M. COUSTARD JEAN-Marie**

Professeur, Université Poitiers

**M. MELLAH Mohamed**

Maître de Conférences (HDR), Université Paris 11 Orsay

**JURY :**

**M. ABARBRI Mohamed**

Professeur, Université François – Rabelais, Tours

**M. COUSTARD JEAN-Marie**

Professeur, Université Poitiers

**M. MELLAH Mohamed**

Maître de Conférences (HDR), Université Paris 11 Orsay

**M. THIBONNET Jérôme**

Professeur, Université François – Rabelais, Tours

**INVITE :**

**M. DUCHENE Alain**

Professeur, Université François-Rabelais, Tours

A mes parents

A mes frères et sœurs

Et tous ceux qui me sont chères

# Remerciements

La première personne que je tiens à remercier est Monsieur Abarbri Mohamed, mon directeur de thèse, qui a su me donner la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en y gardant un œil critique et avisé. De plus, je lui suis très reconnaissant pour la disponibilité, l'encadrement, l'aide et la gentillesse qu'il m'a apporté durant ces quatre années. Je le remercie également pour son aide inestimable lors de la rédaction de mon manuscrit de thèse.

Je voudrais adresser mes remerciements et ma sincère gratitude aux membres de mon jury président, rapporteurs, examinateurs et invité : Je remercie vivement M. COUSTARD Jean-Marie et M. MELLAH Mohamed, d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Je remercie également M. THIBONNET Jérôme et M. DUCHÊNE Alain pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de participer au jury de ma thèse.

J'adresse également mes remerciements à l'ensemble des membres de l'équipe, Zineb Bahlouan, Elmostafa Elhilali, Elsa Anselmi, Ivan Carcenac, Julien Petrignet et Vincent Guilloteau avec qui j'ai pu agréablement travailler et échanger pendant ce doctorat.

Je remercie naturellement Samuel INACK, pour sa disponibilité, ses connaissances scientifiques et les nombreux conseils qu'il m'a prodigués.

Je remercie également Monsieur Frédéric MONTIGNY pour la réalisation des spectres de masse.

Je voudrais enfin remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail. Mes profonds remerciements vont à mes parents. Tout au long de mon cursus, ils m'ont toujours soutenu et encouragé. Pour leur participation financière dans cette étude sans laquelle je n'aurais certainement pas pu aller aussi loin.

## Résumé

Les molécules fluorées ont depuis longtemps suscité un grand intérêt dans la recherche en chimie organique, en chimie des matériaux et surtout en chimie thérapeutique grâce aux propriétés physiques et biologiques intrinsèques de l'atome de fluor.

Le fluor est peu présent au sein des produits naturels. L'introduction d'un atome de fluor ou d'un groupe perfluoro dans un composé biologiquement actif s'accompagne de modifications des caractères électroniques, stériques et à une forte augmentation de la lipophilie de la molécule, responsables de ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Ces propriétés sont de plus en plus exploitées dans l'élaboration de nouveaux médicaments.

Vu l'importance des molécules fluorées dans différents domaines et vu la réactivité du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **1** lors des travaux antérieurs réalisés au laboratoire, nous avons décidé d'étudier le comportement de ce dérivé **1** vis-à-vis d'hydruure de tributylétain en l'absence de catalyseurs ou d'additifs.

Après une étude préliminaire pour effectuer cette réaction d'hydrostannation dans les meilleures conditions, nous avons réalisé pour la première fois la synthèse totalement régio- et stéréosélective des vinylétains (**Z**)-**2 $\alpha$**  et (**Z**)-**2 $\beta$**  par un simple choix de solvant et sans l'utilisation d' additif.

Ces résultats inédits et très encourageants, nous ont conduits à étendre cette stratégie à d'autres hydruures comme l'hydruure de diphenylphosphine et l'hydruure de triphenylgermane. Ce qui nous a permis de synthétiser de nouvelles phosphines vinyliques et d'une manière totalement régiosélective. Le potentiel offert par la synthèse de ses nouvelles phosphines est très prometteur dont l'exploitation est en cours de réalisation.

Les vinylétains (**Z**)- **$\alpha$**  et (**Z**)- **$\beta$**  obtenus par une hydrostannation totalement régiosélective du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **1** par l'hydruure de tributylétain sans l'emploi de catalyseur ou d'amorceur radicalaire. Ces vinylétains ont été couplés par la suite, en présence uniquement d'une quantité catalytique de CuI (10% mole), en l'absence de sels de palladium, avec une variété de bromures d'allyliques, de propargyliques, d'aryliques, de

benzyliques et d'alcyntyles conduisant ainsi à une grande variété de composés fluorés jamais décrits dans la littérature.

Les méthodes de synthèse développées dans ce travail sont originales et permettent la synthèse d'une grande famille de composés fluorés avec un moindre coût.

**Mots-clés** : 4,4,4-trifluorobut-2-énoate d'éthyle, hydrostannation, vinylétains, régiosélectivité, stéréosélectivité, réactions cupro-catalysées, allylation, propargylation, benzylation, alcynylation, acylation, arylation.

## Résumé en anglais

Organic compounds containing one or more fluorine atoms have received increasing attention in medicinal, agricultural and material sciences. They often confer significant changes in their chemical and physical properties. The introduction of a fluorine or perfluoroalkyl group into organic compounds often dramatically changes their structure, stability, reactivity and biological activity. The development of a simple method to obtain perfluoroalkylated building blocks for their subsequent utilization in the synthesis of Rf-containing compounds is therefore essential to organofluorine chemistry. Perfluoroalkylated vinyl metals constitute an important class of these building blocks.

In order to prepare a new perfluoroalkylated building blocks, we investigated transition metal-catalyzed-free hydrostannylation of ethyl 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate **1**. The hydrostannylation took place smoothly in the absence of additive, providing regioselectively high yields of the corresponding (*Z*)-**2 $\alpha$**  or (*Z*)-**2 $\beta$**  stannylated alkenoates depending on the nature of the solvent used. Indeed, we have demonstrated that the hydrostannylation of **1** in hexane provided the  $\beta$ -stannylated product with high regioselectivity (>95%) and excellent yield (>97%). Using methanol as solvent, total  $\alpha$ -regioselectivity of the hydrostannylation of **1** was observed, providing  $\alpha$ -tributylstannylacrylate as the sole regioisomer in a nearly quantitative yield.

These new vinyltins reagents readily undergo copper (I) catalyst coupling reactions with various electrophiles as allyl, propargyl, benzyl and alkynyl bromides to provide good yields of the new corresponding acrylates esters bearing a  $\beta$ -trifluoromethyl group.

This method provided a new efficient entry to this important class of compounds.

<p><b>Keywords:</b> ethyl 4,4,4-trifluorobut-2-enoate, hydrostannylation, vinyltins, regioselectivity, stereoselectivity, copper-catalyzed reactions, allylation, propargylation, benzylation, alkynylation, acylation, arylation</p>
---

# Table des matières

Introduction .....	13
Première partie : L'élément fluor et le groupement trifluorométhyle en synthèse organique .	16
<b>Chapitre I: Propriétés de l'élément du fluor et du groupement trifluorométhyle – synthèse de molécules trifluorométhylées</b> .....	17
<b>I. Propriétés de l'élément fluor et du groupement trifluorométhyle</b> .....	17
I.1. Propriétés de l'élément fluor.....	17
I.1.1. Effets de la fluoration sur la répartition électronique d'une molécule .....	18
I.1.2. Effets de la fluoration sur les énergies de liaisons .....	20
I.1.3. Effets de la fluoration sur l'acidité des molécules.....	21
I.1.4. Caractère hydrophobe ou lipophile .....	22
I.1.5. Effet stérique.....	22
I.1.6. Quelques molécules trifluorométhylées d'intérêt biologique .....	23
<b>II. Synthèse de dérivés trifluorométhylés</b> .....	25
II.1. L'introduction directe d'un groupement trifluorométhyle .....	25
II.1.1. Trifluorométhylation radicalaire.....	25
II.1.2. Trifluorométhylation électrophile.....	27
II.1.3. Trifluorométhylation nucléophile.....	29
II.1.4. Synthèse du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle .....	30
Deuxième Partie : Rappels Bibliographiques sur la réaction d'hydrostannation :	
Hydrostannation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle .....	31
<b>Chapitre I : Hydrostannation d'alcynes</b> .....	32
<b>I- Rappels bibliographiques sur l'hydrostannation d'alcynes</b> .....	32
I.1- Hydrostannation radicalaire des alcynes .....	32
I.1.1 Régiosélectivité de l'hydrostannation radicalaire.....	32
I.1.2 Stéréochimie de l'hydrostannation radicalaire .....	35
I.2. Hydrostannation d'alcynes en présence de métaux de transition .....	38
I.3. Autres réactions d'hydrostannation d'alcynes. ....	47
I.3.1- Hydrostannation par les hydrures du groupe 13 .....	47
I.3.2. Hydrostannation catalysées par les halogénures du groupe 4.....	47
I.3.3. Hydrostannation ionique des alcynes.....	49
<b>Conclusion</b> .....	50

<b>II. Addition de l'hydruure de tributylétain et dérivés sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle</b> .....	51
II.1. Addition d'hydruure de tributylétain sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle .....	51
II.2. Addition de H-PPh <sub>2</sub> sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle .....	54
II.3 Addition de triphénylgermane (H-GePh <sub>3</sub> ) sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle .....	55
<b>Conclusion</b> .....	56
Troisième Partie : Utilisation des sels de cuivre comme catalyseurs pour la formation de liaisons C-C, C-S, C-N et C-O .....	57
<b>Chapitre I : Rappels bibliographiques sur l'utilisation des sels de cuivre comme catalyseur pour la formation de liaisons C-C, C-S, C-N et C-O</b> .....	58
<b>I. Introduction</b> .....	58
<b>II. Utilisation de cuivre dans la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome</b> .....	60
II.1. Liaison carbone-carbone .....	60
II.1.1. Couplage d'Ullmann .....	60
II.1.1.1. Définition .....	60
II.1.1.2. Mécanisme de la réaction d'Ullmann .....	60
II.2. Utilisation du cuivre dans la formation de liaisons carbone-hétéroatome .....	61
II.2.1. Modification de la réaction d'Ullmann .....	61
II.2.2. Mécanisme .....	62
II.2.3. Formation de liaisons C-S .....	62
II.2.4. Formation de liaisons C-N .....	64
II.2.5. Formation de liaisons C-O .....	70
<b>Chapitre II : Réactivité des vinylétains</b> .....	73
<b>I. Réaction de Stille</b> .....	73
<b>II. Réaction de Stille co-catalysée par les sels de cuivre</b> .....	74
<b>III. Réactivité cupro-catalysée des vinylétains en l'absence de complexes sels de palladium</b> .....	78
<b>Chapitre III : Réactivité cupro-catalysée des vinylétains (Z)-2<math>\beta</math> et (Z)-2<math>\alpha</math> en l'absence de complexes de palladium</b> .....	79
<b>I. Acquis du laboratoire</b> .....	79
<b>II. Réactivité cupro-catalysée des vinylétains (Z)-2<math>\beta</math> et (Z)-2<math>\alpha</math></b> .....	80



II.1 Réactivité cupro-catalysées des vinylétains (Z)-2 $\beta$ en présence des bromures allyliques. ....	80
II. 2. Couplage cupro-catalysé du (Z)-2 $\beta$ et du (Z)-2 $\alpha$ avec des bromures propargyliques. ....	85
II.3. Réactivité cupro-catalysée du (Z)-2 $\beta$ avec les chlorures d'acide. ....	86
II.4. Couplage cupro-catalysé du (Z)-2 $\beta$ avec des bromures benzyliques. ....	88
II.5. Réactivité cupro-catalysée du vinylétain (Z)-2 $\beta$ avec des iodures aromatiques.....	91
II.6 Couplage cupro-catalysé du (Z)-2 $\beta$ avec des bromoalcynes. ....	93
II.7 Mécanisme.....	96
<b>Chapitre IV : Réactivité de dérivés indolique sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle</b> .....	98
<b>I. Addition de dérivés indolique sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle</b> .....	98
Conclusion générale .....	101
Quatrième partie Partie expérimentale .....	104
<b>Partie I : Techniques générales et préparation des matières premières</b> .....	105
<b>I. Techniques générales utilisées</b> .....	105
I.1. Spectrométrie .....	105
I.2. Chromatographie.....	106
I.3. Solvants.....	107
I.4. Montage expérimental .....	107
I.5. Purification du cuivre.....	107
<b>II. PREPARATION DES MATIERES PREMIERES</b> .....	108
II.1. Matières premières organiques .....	108
II.1.1. Préparation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle .....	108
II.1.2. Synthèse du bromure de propargyle .....	110
II.1.3. 4,4-Diéthoxybut-1-yne .....	110
II.1.4. 3-bromo-1-triméthylsilylpropyne .....	111
II.1.5. Synthèse de bromoalcynes .....	112
II.1.5.1. Mode opératoire général.....	112
II.1.5.2. Caractéristiques physicochimiques des bromoalcynes obtenus .....	113
II.2. Matière première organostannique .....	115
II.2.1. Hydrure de tributylétain.....	115
<b>Partie II : addition de composé de type H-Z (Z= SnBu<sub>3</sub>, PPh<sub>2</sub>, GePh<sub>3</sub>) sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle</b> .....	116

<b>I. Hydrostannation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle .....</b>	<b>116</b>
I.1. Synthèse du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2 $\beta$ .....	116
I.2. Synthèse du (Z)-4,4,4-trifluoro-2-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2 $\alpha$ .....	117
<b>II. Addition de la diphenylphosphine sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle.....</b>	<b>118</b>
II.1. Mode opératoire général.....	118
II.2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus :.....	118
<b>III. Addition du triphenylgermane sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle.....</b>	<b>120</b>
III.1. Mode opératoire général.....	120
III.2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus .....	120
<b>Partie III : Couplage du (Z)-4,4,4-Trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2<math>\beta</math> et du (Z)-4,4,4-Trifluoro-2-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2<math>\alpha</math> avec des bromures allyliques .....</b>	<b>122</b>
<b>I. Mode opératoire général .....</b>	<b>122</b>
<b>II. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus .....</b>	<b>123</b>
<b>Partie IV : Couplage du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2<math>\beta</math> et du (Z)-4,4,4-Trifluoro-2-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2<math>\alpha</math> avec des bromures propargyliques .....</b>	<b>131</b>
<b>I. Mode opératoire général .....</b>	<b>131</b>
<b>II. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus .....</b>	<b>132</b>
<b>Partie V : Couplage du (Z)-4,4,4-Trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle avec des chlorures d'acide.....</b>	<b>136</b>
<b>I. Mode opératoire général .....</b>	<b>136</b>
<b>II. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus .....</b>	<b>137</b>
<b>Partie VI : Couplage cupro-catalysé du (Z)-4,4,4-Trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle avec des bromures benzyliques .....</b>	<b>140</b>
<b>I. Mode opératoire général .....</b>	<b>140</b>
<b>II. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus .....</b>	<b>141</b>
<b>Partie VII : Couplage du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle avec des iodures aromatiques .....</b>	<b>147</b>
<b>I. Mode opératoire général .....</b>	<b>147</b>
<b>II. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus .....</b>	<b>148</b>
<b>Partie VIII : Couplage du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut -2-énoate d'éthyle avec des bromoalcynes .....</b>	<b>152</b>

<b>I- Mode opératoire général.....</b>	<b>152</b>
<b>II. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus .....</b>	<b>153</b>
<b>Partie IX : Addition d'hétérocycles azotés sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle. 160</b>	
<b>I. Addition de dérivés indolique .....</b>	<b>160</b>
<b>I.1. Mode opératoire général .....</b>	<b>160</b>
<b>I.2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus.....</b>	<b>161</b>

## ABBREVIATIONS

Å : Angstrom

nc : Non communiqué

n.d. : Non déterminé

MeCN : Acétonitrile

MeOH : Méthanol

Me : méthyl

Nu : nucléophile

AIBN : Azobisisobutyronitrile

THF : Tétrahydrofurane

Et<sub>3</sub>N : Triéthylamine

TA : Température ambiante

Rdt : Rendement

éq.: Equivalent

OTf : Trifluorométhanesulfonate

RMN : Résonance magnétique nucléaire

IR : Infrarouge

Cat : Catalyseur

DMF : Diméthylformamide

mL : Millilitre

ppm : Partie par million

# Introduction

Les molécules fluorées sont présentes dans toutes les grandes classes de la chimie thérapeutique et sont souvent des analogues de produits naturels.

Les molécules fluorées montrent ainsi une grande différence de réactivité par rapport à leurs homologues non fluorés, ce qui peut bouleverser la chimie classique.<sup>1</sup> Par exemple, l'introduction d'un groupement trifluorométhyle sur la structure d'une molécule biologiquement active pourra induire l'accroissement de la lipophilie et donc son intérêt biologique. Dans ce contexte, la synthèse de molécules fluorées porteuses d'un métal pourront offrir la possibilité de création de liaison carbone-carbone et demeure un challenge très important pour un chimiste organicien. Les réactifs organométalliques offrent une multitude de possibilités de création de liaison carbone-carbone et carbone-hétéroatome.

C'est ainsi que la chimie organostannique a connu un réel essor à partir de 1970. La réactivité de la liaison Sn-C a suscité depuis une grande attention. La liaison Sn-C a pris toute son importance grâce aux réactions de couplage catalysées par les complexes des métaux de transition développées essentiellement par Stille,<sup>2</sup> Migita<sup>3</sup> et Farina.<sup>4</sup> C'est ainsi que les dérivés organostanniques fonctionnels sont apparus comme des réactifs particulièrement efficaces pour créer, dans des conditions douces, des liaisons C-C sur des substrats fonctionnalisés mais permettant aussi un allongement du squelette carboné.

Dans ce contexte et en se basant sur les acquis de laboratoire, il nous est apparu intéressant de développer des intermédiaires réactionnels organostanniques porteurs du groupement trifluorométhyle avec un moindre coût et aussi capable de modifier la réactivité de la liaison C-Sn. C'est la raison pour laquelle, nous avons envisagé la synthèse de vinylétains porteurs du groupement trifluorométhyle dans des conditions inédites.

Il nous est donc apparu essentiel d'étudier la réaction d'hydrostannation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle pour accéder d'une manière stéréo- et régiosélective à de nouveaux vinylétains porteurs d'un groupement trifluorométhyle. Grâce à cette approche, les

---

<sup>1</sup>(a) Bégué, J.P. ; Bonnet-Delpon, D. *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, CNRS Editions, Paris, **2004**. (b) Kirk, K.L. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2006**, 6, 1447.

<sup>2</sup>(a) Stille, J.K. *Angew. Chem., Ed. Engl.* **1986**, 25, 508. (b) Stille, J.K. *Pure Appl.Chem.* **1985**, 57, 1771.

<sup>3</sup>(a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301. (b) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423.

<sup>4</sup>(a) Farina, V., Kapadia S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebieskind, L.S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905. (b) Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 73. (c) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978. d) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebieskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905.

vinylétains (**Z**)-**2a** et (**Z**)-**2b** porteurs d'un groupement trifluorométhyle ont été synthétisés pour la première fois.

La réactivité des vinylétains pour former des liaisons carbone-carbone a été mise en évidence essentiellement dans la littérature par les réactions de couplage de type Stille utilisant essentiellement des complexes du Palladium comme catalyseur ou de Liebeskind [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/CuI].<sup>5</sup>

En exploitant les modifications apportées par le groupement CF<sub>3</sub> à la réactivité des vinylétains portés par un système acrylate, nous avons mis en place des couplages cupro-catalysés des vinylétains (**Z**)-**2a** et (**Z**)-**2b** synthétisés, avec différents substrats électrophiles (bromures d'allyliques, benzyliques, d'alcynyles,.....) en l'absence de complexe de palladium ou d'additifs.

Notre travail sera divisé comme suit :

Partie I : L'élément fluor et le groupement trifluorométhyle en synthèse organique

Partie II : Rappels bibliographiques sur la réaction d'hydrostannation : Hydrostannation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

Partie III : Utilisation des sels de cuivre comme catalyseurs pour la formation de liaisons C-C, C-S, C-N et C-O : Réactivité cupro-catalysée des vinylétains (**Z**)-**2a** et (**Z**)-**2b**

Conclusion

Partie expérimentale

---

<sup>5</sup> Lanny, S.; Liebeskind, J.; Richard, W.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359.

Première partie : L'élément fluor et le  
groupement trifluorométhyle en synthèse  
organique



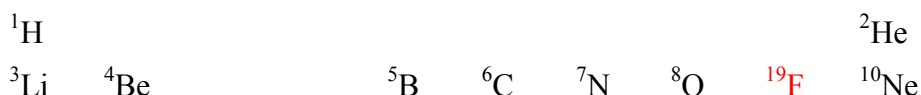
# Chapitre I : Propriétés de l'élément du fluor et du groupement trifluorométhyle – synthèse de molécules trifluorométhylées

## I. Propriétés de l'élément fluor et du groupement trifluorométhyle

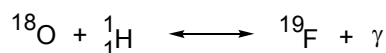
Les molécules fluorées ont depuis longtemps suscité un grand intérêt dans la recherche en chimie organique, en chimie des matériaux et surtout en chimie thérapeutique grâce aux propriétés physiques et biologiques intrinsèques de l'atome de fluor.

### I.1. Propriétés de l'élément fluor

Dans la classification périodique, le fluor se trouve dans la deuxième période avec sa structure électronique  $1s^2 2s^2 2p^5$ ; c'est le premier élément de la colonne VII, celle des halogènes.

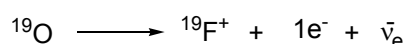


Le fluor possède en tout 18 isotopes mais seul le fluor 19 ( $^{19}\text{F}$ ) est stable, il provient de la nucléosynthèse stellaire.



Sur terre, le Fluor 19 est le seul isotope abondant et naturel, ce dernier est produit sur Terre soit par :

- désintégration bêta de l'oxygène 19, un neutron de l'atome d'oxygène est converti en proton.



- capture électronique du néon 19, un proton du néon capture un électron ce qui le transforme en neutron.



### I.1.1. Effets de la fluoration sur la répartition électronique d'une molécule

La plupart des effets induits par la présence d'atomes de fluor dans une molécule résultent de sa structure et ses propriétés atomiques<sup>6</sup> (Tableau 1).

**Tableau 1 : Electronegativité de Pauling et Rayon de Van der Waals (Å) des halogènes**

	H	F	Cl	Br	I
Electronegativité de Pauling	2,2	3,98	3,16	2,96	2,66
Rayon de Van der Waals (Å)	1,2	1,47	1,75	1,85	1,96

La très grande électronégativité de l'atome de fluor, sa petite taille, l'excellent recouvrement de ses orbitales 2s ou 2p avec les orbitales correspondantes du carbone, la présence de trois paires non liantes, font qu'un atome de fluor porté par un carbone, exerce un effet électroattracteur inductif  $-I$  ( $\sigma_I$ ) et un effet électrodonneur par résonance  $+M$  ( $\sigma_R$ ) très supérieur à ceux des autres halogènes (Tableau 2). Il est donc globalement moins électroattracteur que les autres halogènes.

De plus l'atome de fluor n'a qu'un faible caractère électronique global lorsqu'il est lié à une double liaison ou à un composé aromatique. En effet, ses effets inductif attracteur et mésomère électrodonneur, bien qu'important, se compensent.

Ainsi les liaisons sont fortement polarisées du carbone  $sp^3$  ( $\delta^+$ ) vers le fluor ( $\delta^-$ ) (Schéma 1).

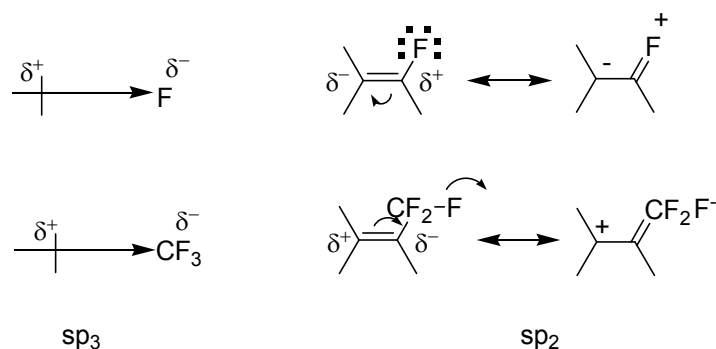


Schéma 1 : Effets électroniques de la fluoration

<sup>6</sup> Smart, E. B. *Fluorine Chemistry*, **2001**, 109, 3.

Les valeurs des constantes de Hammett  $\sigma_I$  et  $\sigma_R$  de quelques substituants fluorés figurent dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Constantes de Hammett**

	F	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
$\sigma_{\text{Inductif}}$	0,52	0,47	0,44	0,42	0,04	0,05	0,14
$\sigma_{\text{Résonance}}$	-0,46	-0,24	-0,22	-0,15	0,1	-0,11	-0,05

Le groupement trifluorométhyle a un pouvoir inductif électroattracteur élevé ( $\sigma_{\text{inductif}} = 0,42$ ) bien qu'il soit légèrement inférieur à celui de l'atome de fluor ( $\sigma_{\text{inductif}} = 0,52$ ), mais il reste largement supérieur à celui du méthyle<sup>7</sup> (Tableau 2). Ce pouvoir électronégatif se rapproche de celui de l'atome d'oxygène.

Ainsi, un groupement trifluorométhyle possède une grande influence sur la stabilité d'un cation, d'un anion ou d'une espèce radicalaire.

- Sur le carbocation

Le groupement CF<sub>3</sub> destabilise un carbocation puisque seul l'effet inductif intervient, mais si le ou les atomes de fluor sont portés par le carbone chargé, la charge est stabilisée par l'une des paires libres de l'atome de fluor, et ce en dépit des effets inductifs destabilisants (schéma 2).

Destabilisation par effet inductif attracteur :



Stabilisation par résonnance entre une paire non liante du fluor et l'orbitale vide du carbocation :

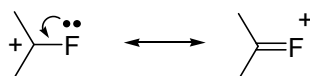


Schéma 2 : Ordre de stabilité de carbocation fluorométhyles et fluoroéthyles

<sup>7</sup> a) Banks, R. E.; Horwood, E. *Organofluorine Chemicals and their Industrial Applications*, Halsted Ed, New York, **1979**. b) Hudlycky, M.; Pavlath, A. E. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II*, ACS Monograph Series 187, American Chemical Society, Washington DC, **1995**.

- Sur le carbanion

En revanche le  $\text{CF}_3$  stabilise les carbanions, mais si le ou les atomes de fluor sont portés par le carbone chargé, la charge est inductivement stabilisante mais la répulsion due aux paires électroniques est déstabilisante. Ce qui signifie que l' $\alpha$ -fluoruration stabilise beaucoup moins bien un carbanion que les autres halogènes.

Le carbanion est aussi stabilisé par hyperconjugaison comme le montre le schéma ci-dessous (Schéma 3).

Sur le plan thermodynamique, la présence d'atomes de fluor en  $\beta$  stabilise fortement les anions, qu'ils soient planaires ou non, aussi bien par effet inductif que par l'hyperconjugaison négative.

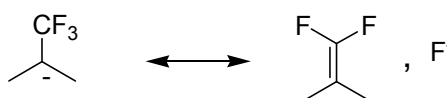
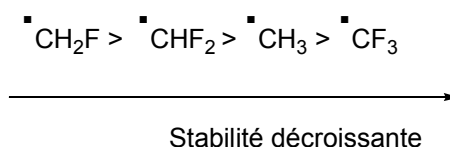


Schéma 3

- Sur le radical

L'effet inductif des atomes de fluor déstabilise un radical. Dans le cas d'un radical carboné, les effets sont singuliers. Ainsi, les radicaux fluorométhyle et difluorométhyle sont plus stabilisés que le radical méthyle mais celui-ci est plus stabilisé que le radical trifluorométhyle<sup>8</sup> :



### I.1.2. Effets de la fluoruration sur les énergies de liaisons

La présence d'atomes de fluor dans une molécule affecte les énergies de liaisons. Cette force augmente avec le nombre d'atomes de fluor portés par le carbone, contrairement au cas des autres halogènes (Tableau 3).

<sup>8</sup> Jiang, X.; Li, Y.; Wang, K. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5648.

**Tableau 3 : Energies de dissociations (Kcal/mol)**

		D° <sub>(C-X)</sub> en kcal/mol					
	H	F	Cl	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CF <sub>3</sub> O
CH <sub>3</sub> -X		108,3	82,9	88,8	101,2	83,2	
CH <sub>2</sub> -X <sub>2</sub>		119,5	81				
CH-X <sub>3</sub>		127,5	77,7				
CX <sub>4</sub>	104,3	130,5	72,9				
CF <sub>3</sub> -X	106,7	130,5	87,1	101,2	98,7		105,2
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> - X	100,1	107,9					
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -X	106,7	109,4					

L' $\alpha$ -fluoruration affecte peu les liaisons C-H mais accroît l'énergie des liaisons C-F, C-O et C-C :

- la liaison C-H du fluorométhane n'est plus forte que de 2 kcal/mol par rapport au méthane.
- la liaison C-O du bis (trifluorométhyl)éther CF<sub>3</sub>-O-CF<sub>3</sub> est plus forte de 22 kcal/mol que celle du diméthyléther.
- la liaison C-C du trifluoroéthane est plus forte de 12,4 kcal/mol que celle de l'éthane, mais aussi plus forte que celle d'hexafluoroéthane.

Contrairement à l' $\alpha$ -fluoruration, la  $\beta$ -fluoruration accroît relativement l'énergie de liaison C-H et la liaison C-F en  $\beta$  n'est pas affectée par cette fluoruration.

Ce renforcement des liaisons C-F, C-H et C-O par l' $\alpha$  ou la  $\beta$ -fluoruration confère aux composés fluoroalkylés une inertie chimique, thermique et enzymatique beaucoup plus grande que celles de leurs homologues non fluorés. Le renforcement des liaisons C-F par la fluoruration explique la grande stabilité des groupes CF<sub>3</sub>.

Les polymères hautement fluorés ou perfluorés présentent une très grande stabilité chimique et thermique, ce qui explique leurs utilisations dans le domaine des matériaux biocompatibles, des anesthésiques généraux et des substituts temporaire de sang.

#### I.1.3. Effets de la fluoruration sur l'acidité des molécules<sup>6</sup>

Les groupements fluoroalkylés étant des groupes électroattracteurs, l'acidité des atomes d'hydrogène voisins est largement augmentée.

L'acidité des acides carboxyliques, des alcools est d'autant plus importante que le nombre d'atome de fluor augmente, comme le montrent les valeurs des pKa reportées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Valeurs des pKa en fonction du nombre d'atomes de fluor.**

	CH <sub>3</sub> COOH	CF <sub>3</sub> COOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-OH	(CF <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-OH
pKa	4,8	0,5	19,0	5,4

Ainsi l'insertion d'un groupe CF<sub>3</sub> en α d'un alcool rend ce dernier plus acide et renforce donc les liaisons hydrogènes, contribuant à augmenter les interactions et donc l'affinité d'une substance pour sa cible biologique.

#### I.1.4. Caractère hydrophobe ou lipophile

Le caractère hydrophobe d'un groupement permet à la molécule porteuse d'atome de fluor de traverser plus facilement les membranes lipidiques. Le caractère lipophile du groupement trifluorométhyle est relativement élevé.

La présence d'atome de fluor accroît la lipophilie.

**Tableau 5 : Caractère hydrophobe de différents atomes ou groupements**

	H	C	Cl	F	O	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> O
Caractère hydrophobe	0	nc	0,76	0,13	nc	0,51	0,12	1,07	0,21	1,58

#### I.1.5. Effet stérique<sup>9</sup>

Le remplacement de l'atome d'hydrogène par un atome de fluor n'induit pas forcément une grande différence stérique puisque les rayons de Van der Waals des atomes d'hydrogène et de fluor sont assez proches et valent respectivement 1,20 et 1,47 Å (Tableau 1).

Le groupement CF<sub>3</sub> est au moins aussi encombrant qu'un groupe isopropyle ou isobutyle.

**Tableau 6 : Comparaison des effets stériques de l'atome de fluor avec d'autres éléments**

	H	F	OH	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C
υ	0	0,27	nc	0,52	0,76	0,98	0,91	0,91

υ : Paramètres stériques de Charton

nc : non communiqué

<sup>9</sup> Bott, G.; Field, S.; Sternhell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3618.

### I.1.6. Quelques molécules trifluorométhylées d'intérêt biologique

Du fait de leurs importantes propriétés, les composés fluorés occupent une place de choix parmi les produits biologiquement actifs,<sup>1,10,11</sup> puisqu'une proportion considérable des principes actifs pharmaceutiques et agrochimiques, commercialisés ou en développement contiennent du fluor. Les molécules fluorées sont présentes dans toutes les grandes classes de la chimie thérapeutique (molécules anticancéreuses, agents antiviraux ou anti-inflammatoires, antidépresseurs, antipsychotiques et anesthésiques) et sont souvent des analogues de produits naturels (alcaloïdes, sucres, macrocycles, stéroïdes, acides aminés,...).

Nous présentons ici quelques exemples de composés portant un groupement CF<sub>3</sub> et possédant une activité biologique.

- La fluphénazine est le plus puissant des tranquillisants, obtenue par le remplacement d'atome de chlore par le groupement trifluorométhyle CF<sub>3</sub>, on obtient ainsi des composés plus efficaces. Cette efficacité est due à la forte augmentation de la lipophilie de la molécule, car le groupement CF<sub>3</sub> a un caractère lipophile très marqué par rapport à la plupart des substituants dont le chlore.<sup>12</sup>

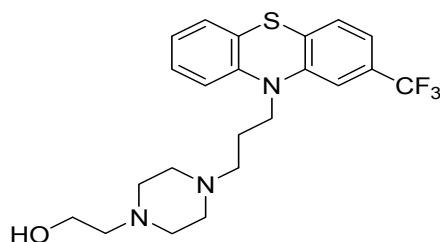


Schéma 4 : Fluphénazine (tranquillisant).

- La fludélone est un anti-tumoral, la présence du groupement trifluorométhyle en position vinylique, lui permet d'agir plus spécifiquement sur la tumeur, réduisant ainsi les effets secondaires indésirables.<sup>13</sup>

<sup>10</sup> Hagmann, W.K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359.

<sup>11</sup> (a) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570. (b) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637. (c) Thayer, A.M. *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 23, 15. (d) Thayer, A.M. *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 23, 27. (e) Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303. (f) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992. (g) Kirk, K.L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013. (h) Purser, S.; Moore, P.R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.

<sup>12</sup> HANSCH, C.. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1973**, *16*, 1207.

<sup>13</sup> (a) Rivkin, A.; Biswas, K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S.J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4081. (b) Chou, T. C.; Dong, H.; Rivkin, A.; Yoshimura, F.; Gabarda, A. E.; Cho, Y. S.; Tong, W. P.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4762. (c) Rivkin, A.; Yoshimura, F.; Gabarda, A. E.; Cho, Y. S.; Chou, T. C.; Dong, H.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10913.

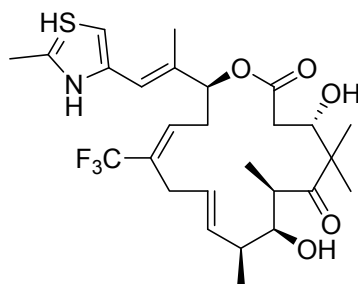


Schéma 5 : Fludelone (anti-tumoral).

- Novartis travaille sur des propionamides  $\alpha$ -trifluorométhylés  $\alpha$ -hydroxylés, possédant diverses propriétés, notamment au niveau de l'assimilation du sucre dans des cas de diabète et d'obésité.<sup>14</sup>

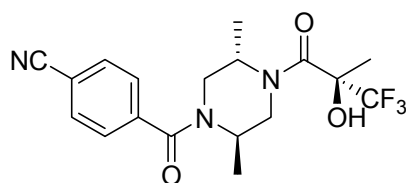


Schéma 6 : anti-diabétique.

- Le mabutérol, ce bronchodilatateur prescrit pour l'asthme, est un agoniste adrénergique  $\beta$ -2 plus puissant et sélectif que le salbutamol, le médicament de référence.

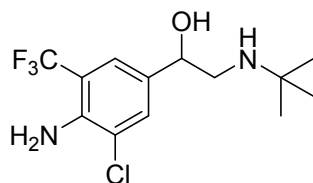


Schéma 7 : Mabutérol (bronchodilatateur).

<sup>14</sup> (a) Aicher, T. D.; Anderson, R. C.; Bebernitz, G. R.; Coppola, G. M.; Jewell, C. F.; Knorr, D. C.; Liu, C.; Sperbeck, D. M.; Brand, L. J.; Strohschein, R. J.; Gao, J.; Vinluan, C. C.; Shetty, S. S.; Dragland, S.; Kaplan, E. L.; DelGrande, D.; Islam, A.; Liu, X.; Lozito, R. J.; Maniara, W. M.; Walter, R. E.; Mann, W. R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2741. (b) Aicher, T. D.; Anderson, R. C.; Gao, J.; Shetty, S. S.; Coppola, G. M.; Stanton, J. L.; Knorr, D. C.; Sperbeck, D. M.; Brand, L. J.; Vinluan, C. C.; Kaplan, E. L.; Dragland, C. J.; Tomaselli, H. C.; Islam, A.; Lozito, R. J.; Liu, X.; Maniara, W. M.; Fillers, W. S.; DelGrande, D.; Walter, R. E.; Mann, W. R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 236.



## II. Synthèse de dérivés trifluorométhylés

### II.1. L'introduction directe d'un groupement trifluorométhyle

#### II.1.1. Trifluorométhylation radicalaire

La trifluorométhylation radicalaire était essentiellement utilisée en série aromatique et aliphatique,<sup>15,16</sup> cependant d'autres composés peuvent être trifluorométhylés par ce biais.

Le radical  $\cdot\text{CF}_3$  peut être généré par activation chimique, photochimique, électrochimique ou thermique à partir d'halogéno-trifluorométhanés ( $\text{CF}_3\text{I}$ ,  $\text{CF}_3\text{Br}$ ...), de bromure de trifluorométhanesulfonyle ( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Br}$ ) ou de peroxyde de bis-trifluoroacétyle ( $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ).<sup>17</sup>

L'iodotrifluorométhane constitue l'un des réactifs majeurs de trifluorométhylation radicalaire. Il a été appliqué à de nombreuses classes de molécules et de fonctions chimiques, comme des stéroïdes,<sup>18</sup> des sucres,<sup>19</sup> des énolates et des éthers d'énol.<sup>20</sup>

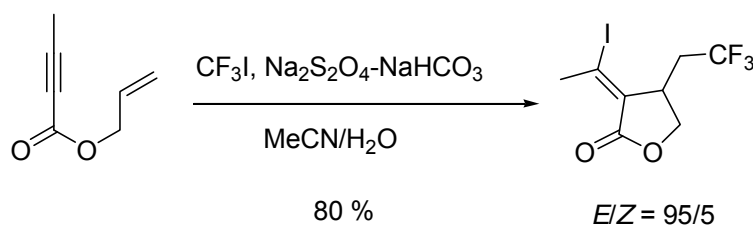


Schéma 8

D'autres sources de radicaux  $\cdot\text{CF}_3$ , beaucoup moins coûteuses que  $\text{CF}_3\text{I}$ , ont vu le jour comme des peroxydes de trifluoroacétyle<sup>21</sup> ou des dérivés de trifluorométhanesulfonyle : Les dérivés de type  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Z}$ , où  $\text{Z} = \text{halogène}, \text{Na}^+, \text{K}^+$  utilisés pour trifluorométhyler des esters d'énols<sup>28</sup> ou des dérivés vinyliques (Schéma 9).<sup>22,23,24</sup>

<sup>15</sup> McClinton, M. A.; McClinton, D. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 655.

<sup>16</sup> Ma, J. A.; Cahard, D. *J. Fluorine. Chem.* **2007**, 128, 975.

<sup>17</sup> Dolbier, W.R. *Jr. Chem. Rev.* **1996**, 96, 1557.

<sup>18</sup> (a) Rasmusson, G. H.; Brown, R. D.; Arth, G. E. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 672. (b) Lan-Hargest, H. Y.; Elliott, J. D.; Eggleston, D. S.; Metcalf, B. W.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6557.

<sup>19</sup> Foulard, G.; Brigaud, T.; Portella, C. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 9107.

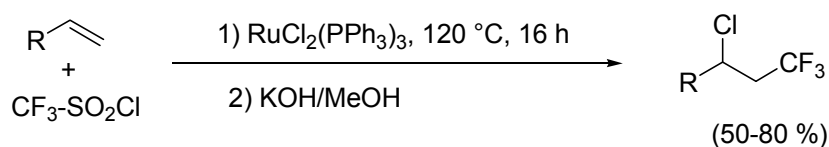
<sup>20</sup> Miura, K.; Taniguchi, M.; Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6391.

<sup>21</sup> Yoshida, M.; Yoshida, T.; Kobayashi, M.; Kamigata, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 909.

<sup>22</sup> Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1291.

<sup>23</sup> (a) Kamigata, N.; Fukushima, T.; Terakawa, Y.; Yoshida, M.; Sawada, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 627. (b) Roques, N. Patent WO 2001/0158833, **2001**.

<sup>24</sup> Kamigata, N.; Fukushima, T.; Terakawa, Y.; Yoshida, M.; Sawada, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1991**, 627.



R = allyle, aryle, CO<sub>2</sub>Et  
Z = X<sup>+</sup>

Schéma 9 : trifluorométhylation radicalaire de dérivés vinyliques.

Il existe une méthode plus récente et puissante de trifluoruration d'oléfines, c'est le transfert du groupe trifluorométhyle d'un xanthate R-O-(C=S)-S-CF<sub>3</sub>. Le point important est que le produit formé est un nouveau xanthate prêt à subir une nouvelle réaction radicalaire, ce qui permet une réaction en cascade<sup>25</sup> (Schéma 10).

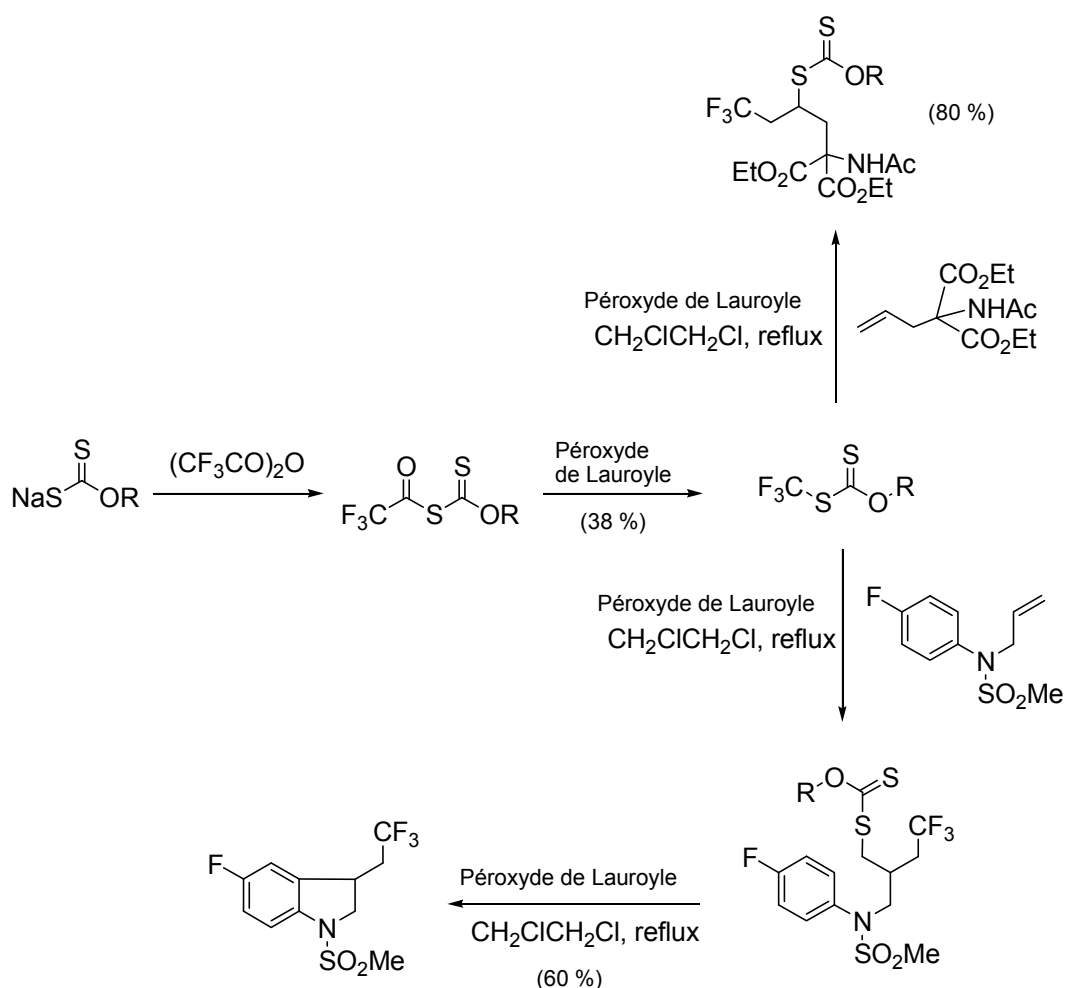


Schéma 10 : Trifluorométhylation avec le xanthate de trifluorométhyle.

<sup>25</sup> Bertrand, F.; Pévère, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1069.

## II.1.2. Trifluorométhylation électrophile

La réaction de trifluorométhylation électrophile est difficile, du fait de l'effet électroattracteur des fluors. De ce fait, son efficacité est limitée et le coût des réactifs capables de transférer un cation  $\text{CF}_3^+$  constituent un frein majeur. Pour pallier à ce problème le groupe d'Umemoto et al<sup>26</sup> ont développé une série de réactifs. Ces réactifs sont des sels qui dérivent du dibenzothiophène ou de l'analogue de sélénium ou de tellure. Ces produits ont l'inconvénient de présenter une toxicité non négligeable.

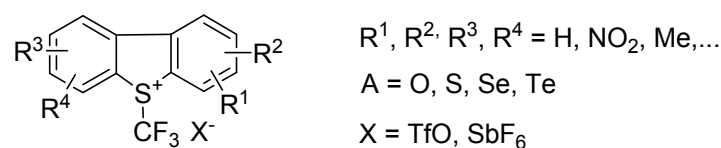


Schéma 11 : Réactifs de trifluorométhylation électrophile.

Pour maîtriser le contrôle de l'électrophilie du réactif, il est nécessaire d'utiliser comme catalyseur des acides de Lewis dérivant du bore.<sup>21</sup>

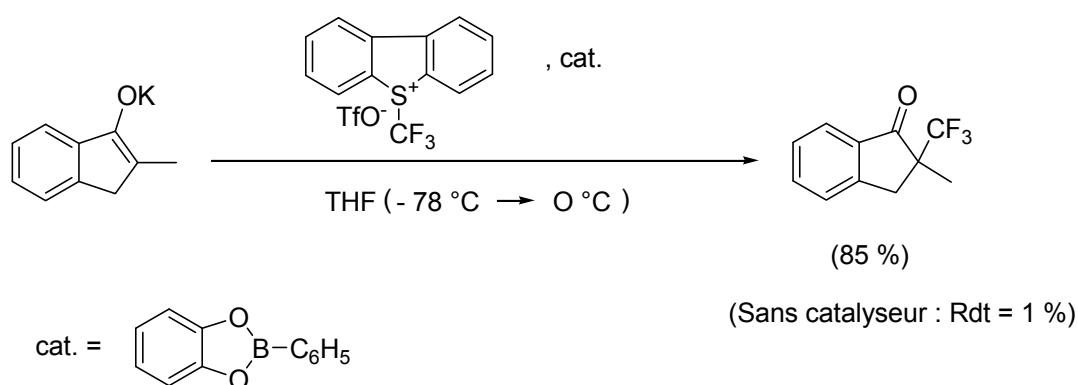


Schéma 12

Une observation récente montre que si la réaction a lieu sous irradiation UV, les rendements sont considérablement augmentés.<sup>26</sup>

<sup>26</sup> (a) Umemoto, T.; Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3579. (b) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156. (c) Umemoto, T.; Ishihara, S.; Adachi, K. *J. Fluorine Chem.* **1995**, 74, 77. (d) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 181.

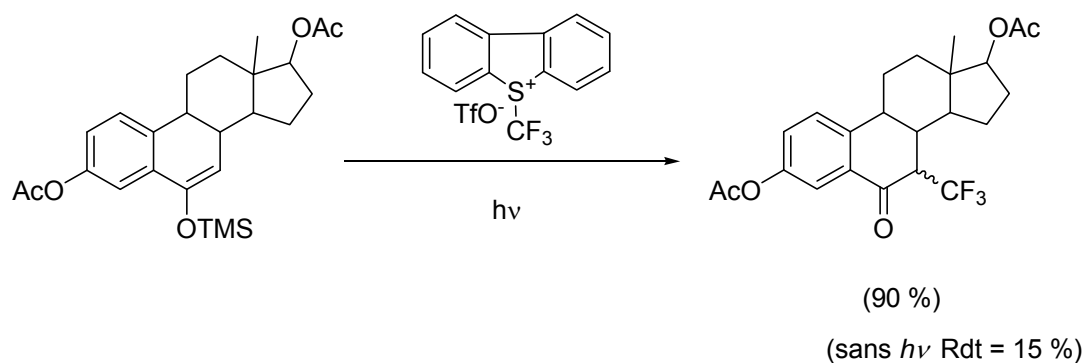


Schéma 13

Shreeve et al<sup>27</sup> ont mis au point d'autres réactifs moins coûteux et plus faciles à synthétiser à base de dérivés de S-(trifluorométhyl)-diphénilsulfonium. Leur pouvoir de trifluorométhylation a été mesuré sur diverses molécules telles que la dihydroquinone, l'aniline et le pyrrole. Des rendements supérieurs à 70 % ont été obtenus.

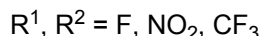
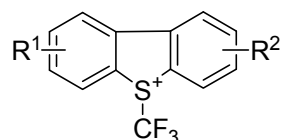


Schéma 14 : Dérivés du (trifluorométhyl)-diphénilsulfonium.

Togni et al<sup>28,29</sup> ont mis en œuvre la formation d'autre composés à base d'iode (+III) hypervalent qui montrent une forte réactivité en trifluorométhylation (Schéma 15). Cette méthode s'applique à la trifluorométhylation de céto-esters, de phosphines et de thiols, et présente l'avantage d'opérer en absence de base.<sup>30</sup>

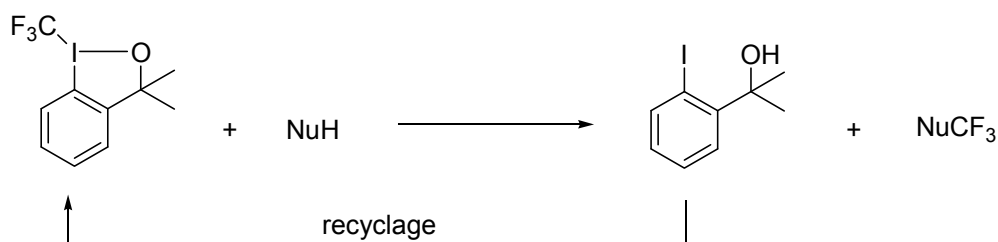


Schéma 15 : Réaction générale de trifluorométhylation électrophile par un réactif à base d'iode hypervalent<sup>31</sup>

<sup>27</sup> Umemoto, T.; Adachi, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5692.

<sup>28</sup> a) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 754. b) Blazejewski, J.C.; Wilmshurst, M. P.; Popkin, M. D.; Wakselman, C.; Laurent, G.; Nonclercq, D.; Cleeren, A.; Ma, Y.; Seo, H. S.; Leclercq, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 335.

<sup>29</sup> Koller, R.; Huchet, Q.; Battaglia, P.; Welch, J. M.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2009**, 5993.

<sup>30</sup> (a) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 754. (b) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Stanek, K.; Togni, A. *Chimia* **2008**, 62, 260. (d) Eisenberger, P.; Kieltsch, I.; Armanino, N.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2008**, 1575.

<sup>31</sup> Yang, J.-J.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2656.

### II.1.3. Trifluorométhylation nucléophile

La trifluorométhylation nucléophile a été pendant longtemps d'un faible intérêt en synthèse en raison de l'efficacité limitée des dérivés organométalliques trifluorométhylés. La raison est due à l'effet répulsif entre la charge négative et les doublets non liants du fluor, l'anion  $\text{CF}_3^-$  est instable et se décompose très rapidement par la perte d'un ion fluorure en difluorocarbènes (Schéma 16).<sup>32</sup>

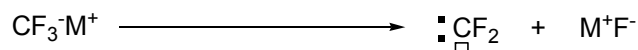


Schéma 16

L'arrivée du réactif de Ruppert-Prakash, [le trifluorométhyl(triméthyl)silane ( $\text{TMSCF}_3$ )] qui est le plus utilisé, a complètement modifié la trifluorométhylation nucléophile de dérivé carbonylés est devenue une méthode très efficace.<sup>33,34</sup> Ce réactif permet l'addition d'un groupement  $\text{CF}_3^-$  sur des molécules contenant des fonctions chimiques très variées telles que les fonctions carbonyles, azotées ou encore soufrées.

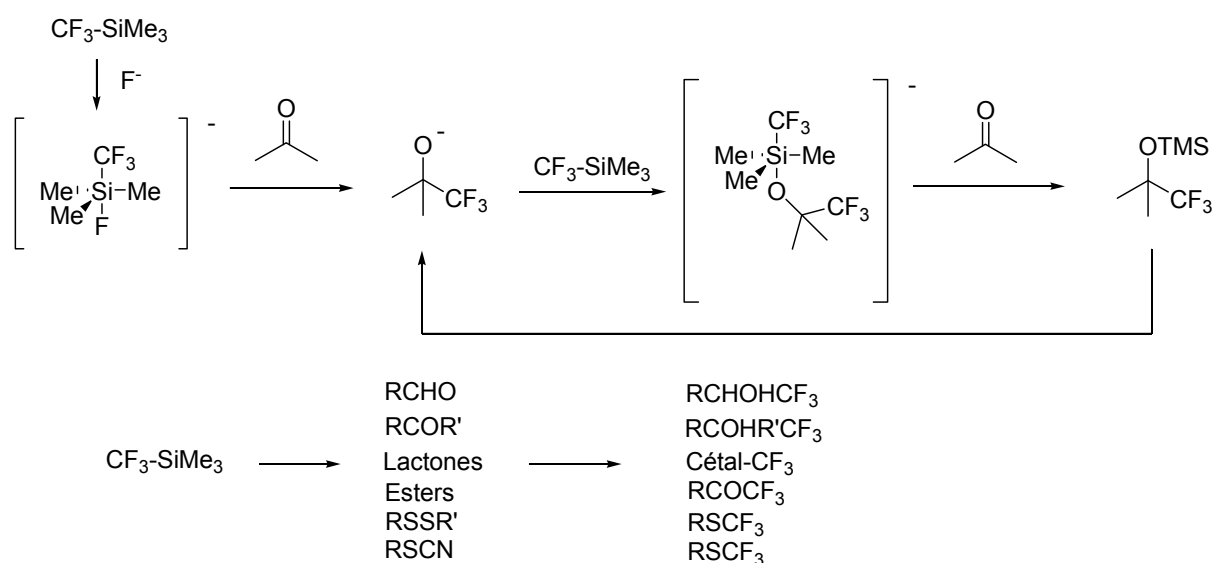


Schéma 17 : Trifluorométhylation nucléophile avec le réactif de Ruppert.

L'efficacité de ce réactif est due au fait que la réaction en chaîne n'implique pas le transfert d'un anion  $\text{CF}_3^-$  libre, mais s'effectue via un intermédiaire pentacoordonné du

<sup>32</sup> Burton, D. J.; Yang, Z. Y. *Tetrahedron* **1992**, 48, 189.

<sup>33</sup> Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757.

<sup>34</sup> Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7613.

silicium, dans lequel la charge négative portée par le CF<sub>3</sub> est en fait engagée dans une liaison labile avec le silicium.

Au regard de ce rappel bibliographique on a vu l'importance des molécules fluorées et en particulier de groupement trifluorométhyle dans différents domaines et en s'appuyant sur les acquis de laboratoire, nous nous sommes intéressés à la synthèse et à la réactivité du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **1**.

#### II.1.4. Synthèse du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

Le 4,4,4-trifluorobutyrate d'éthyle **1** sera donc notre synthon de départ trifluorométhylé en C<sub>4</sub>, La synthèse a été réalisée selon la méthode décrite par Hamper.<sup>35</sup>

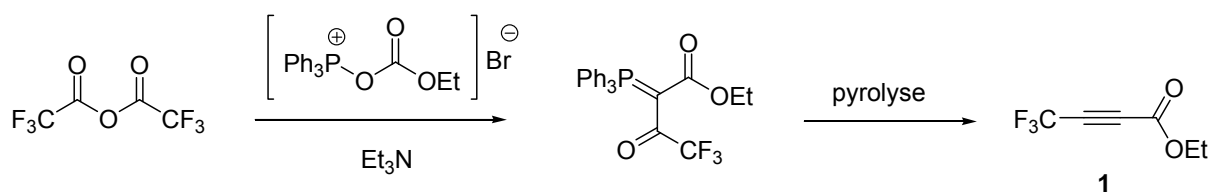


Schéma 18 : Synthèse du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

La synthèse de ce synthon fluoré a permis un accès facile vers la synthèse de diverses structures fluorées.

Notre premier objectif est d'étudier l'hydrostannation régiosélective de **1** en utilisant l'hydruure de tributylétain.

<sup>35</sup> Hamper, B.C. *Org. Synth.*, **1992**, 70, 246.

Deuxième Partie : Rappels Bibliographiques  
sur la réaction d'hydrostannation :  
Hydrostannation du 4,4,4-trifluorobut-2-  
ynoate d'éthyle

# Chapitre I : Hydrostannation d'alcynes

## I- Rappels bibliographiques sur l'hydrostannation d'alcynes

L'hydrostannation d'alcynes est la méthode la plus efficace pour préparer des vinylétains. Cette méthode a connu au cours de ces dernières années un développement important pour l'élaboration des vinylstannanes qui sont des intermédiaires-clés dans la synthèse organique.

Vu le nombre important de travaux concernant l'hydrostannation d'alcynes, nous allons nous limiter à un bref rappel bibliographique sur l'hydrostannation radicalaire d'alcynes vrais et nous étendrons par la suite notre travail aux rappels bibliographiques non exhaustifs sur l'hydrostannation d'alcynes activés en présence de métaux de transition et/ou d'additifs.

### I.1- Hydrostannation radicalaire des alcynes

Cette méthode est de toute évidence celle qui permet de synthétiser le plus facilement les vinylétains de part sa mise en oeuvre très simple (chauffage des réactifs en présence d'AIBN à 80°C pendant 4 heures ou bien par photoinitiation à l'aide d'une lampe U.V) et la disponibilité des hydrures organostanniques. On obtient ainsi des quantités importantes de vinylétains purifiés soit par distillation soit par chromatographie. Les vinylétains sont obtenus généralement sous forme de mélange *E/Z* dans un rapport proche de 85/15 (Schéma 19).

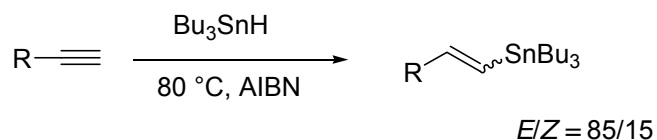


Schéma 19

#### I.1.1 Régiosélectivité de l'hydrostannation radicalaire

Du point de vue du mécanisme, le radical tributylstannyle s'additionne à l'alcyne pour conduire préférentiellement au radical thermodynamiquement le plus stable, puis aux produits de la réaction. Ainsi la régiochimie de la réaction est dépendante des substrats utilisés (Schéma 20).



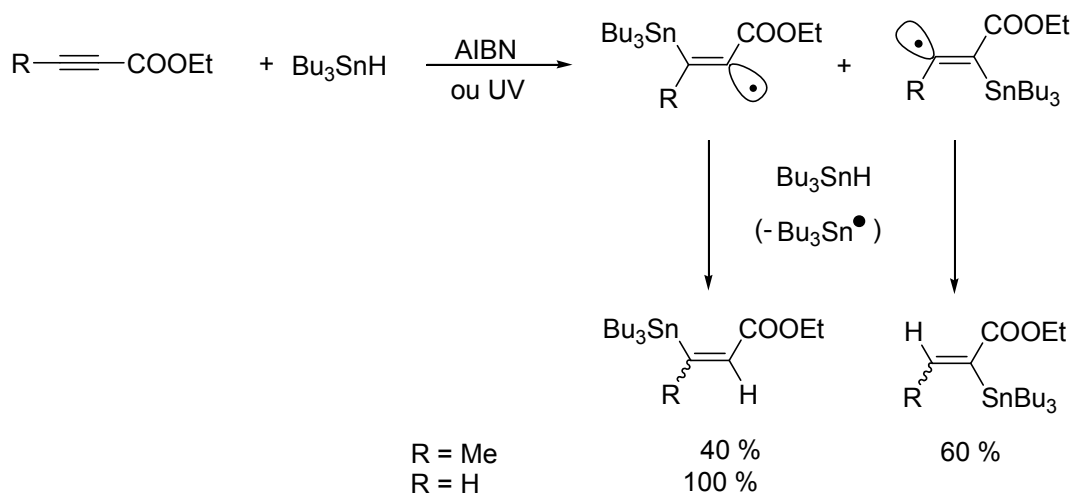


Schéma 20

Les travaux de Leusing<sup>36</sup> montrent que la présence d'un groupe ester dirige complètement la régiosélectivité de la réaction (cas du propionate d'éthyle) mais que de faibles modifications structurales peuvent aboutir à des réactions peu sélectives. Lorsque l'on part d'alcynes vrais non activés, le produit linéaire est exclusif ou majoritaire, la stabilisation du radical intermédiaire favorise nettement l'addition du radical tributylstannyle sur la position terminale (Schéma 21).

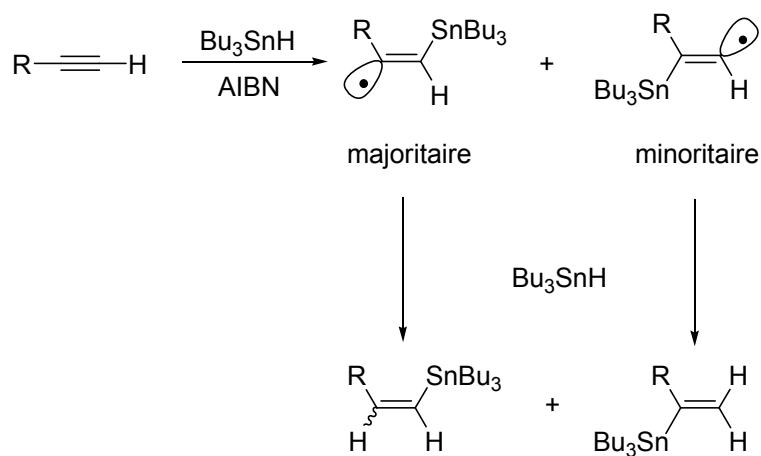


Schéma 21

On n'observe le produit ramifié que lorsque le groupement R possède des hétéroatomes en position allylique susceptibles de se chélater à l'atome métallique (Schéma 22) (Tableau 7).

<sup>36</sup> a) Leusink, A. J. ; Budding, H. A. *Organomet. Chem.*, **1968**, *11*, 533. b) Leusink, A. J.; Budding, H. A.; Drenth, W. *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *11*, 541. c) Leusink, A. J.; Budding, H. A.; Marsman, J. W.; *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *9*, 285. d) Leusink, A. J.; Budding, H. A.; Marsman, J. W. *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *9*, 295.

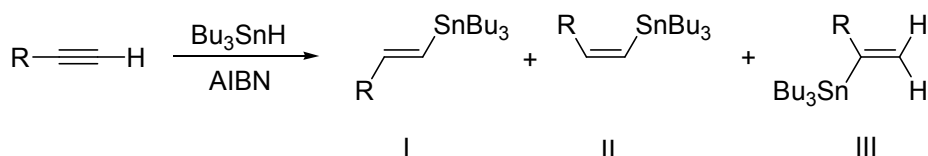


Schéma 22

Tableau 7

R	I	II	III	Rdt (%)
CH <sub>2</sub> OH	88	5	7	89*
CH <sub>2</sub> OBn	93	7	7	76*
Am-CH-OH	100	0	0	75*
CH(OEt) <sub>2</sub>	72	14	14	92**
CH <sub>2</sub> N(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	96	4	0	90***

Voir références <sup>\*37</sup>, <sup>\*\*38</sup>, <sup>\*\*\*39</sup>

Par contre seul le produit linéaire est obtenu dans le cas où R = alkyl,<sup>26a</sup> phényl,<sup>26</sup> triméthylsilyl,<sup>40</sup> tributylstannyl<sup>41</sup> ou dialcoxyboryl.<sup>42</sup>

D'autre part, alors que l'hydruure de tributylétain s'additionne sur les alcools et les éthers propargyliques, la réaction d'hydrostannation n'est pas observée avec certains sulfures propargyliques qui subissent une réaction d'addition/élimination avec formation de stannylallène. Cette réaction de désulfuration constitue une méthode de préparation particulièrement attrayante de ce composé allénique (Schéma 23).<sup>43</sup>

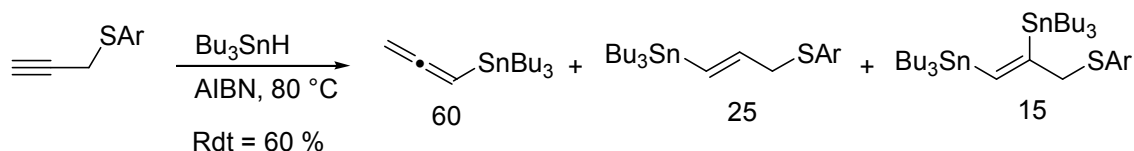


Schéma 23

Dans le cas de l'hydrostannation d'alcynes disubstitués, la réaction conduit d'une façon générale au mélange des deux régioisomères hormis le cas où la réaction est induite par un groupement apportant une forte stabilisation au radical associé à une chélation du second groupe sur le métal.<sup>38</sup>

<sup>37</sup> Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3851.

<sup>38</sup> Parrain, J. L.; Duchêne, A.; Quintard, J. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 187.

<sup>39</sup> a) Corriu, R. J. P.; Bolin, G.; Moreau, J. J. E.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4121. b) Corriu, R. J. P.; Bolin, G.; Moreau, J. J. E.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, 130, 273.

<sup>40</sup> a) Cunico, R. F.; Clayton, F. J. *J. Org. Chem.*, **1916**, 41, 1480. b) Jones, T. K.; Denmark, S. E. *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 2397.

<sup>41</sup> a) Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5581. b) Bottaro, J. C.; Hanson, R. N.; Seitz, D. E. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 5221. c) Nesmeyanov, A. N.; Borisov, A. E. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1967**, 174, 96. d) Seyferth, D.; Vick, S. C. *J. Organomet. Chem.*, **1978**, 144, 1.

<sup>42</sup> Lhermitte, F.; Carboni, B. *Synlett*, **1996**, 377.

<sup>43</sup> Lambert, M. P.; Ratier, M.; Duboudin, J. G.; Pétraud, M. *J. Organomet. Chem.*, **1994**, 467, 181.

### 1.1.2 Stéréochimie de l'hydrostannation radicalaire

De nombreux paramètres vont influencer la stéréochimie de l'hydrostannation radicalaire. En effet, l'addition radicalaire initiale sur un alcyne vrai intervient selon une trans-addition qui après transfert d'hydrogène conduit cinétiquement au produit de configuration *Z* selon (Schéma 24) <sup>36</sup> :

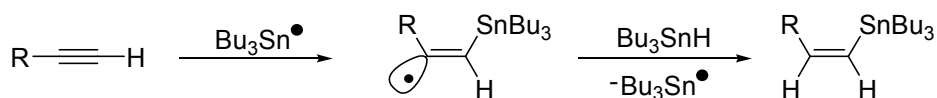


Schéma 24

A ce stade, il est possible d'avoir une addition réversible du radical tributylstannyle sur le vinylétain formé, cette addition réversible étant rapide par rapport à la vitesse de transfert d'hydrogène susceptible de conduire à l'organostannique saturé.<sup>44</sup> On obtient ainsi majoritairement le vinylétain de configuration *E* thermodynamiquement le plus stable (Schéma 25) <sup>36a</sup> :

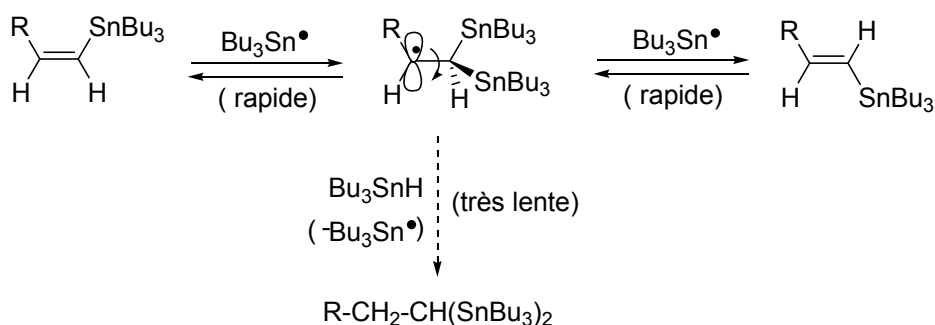


Schéma 25

Le produit bis(tributylstannylé) n'est donc pas observé, la réaction conduit au mélange thermodynamique des vinylétains *E* et *Z*. Des tentatives effectuées pour s'arrêter au produit cinétique *Z* en utilisant par exemple un excès de phénylacétylène permettent d'obtenir majoritairement l'isomère *Z*.<sup>45</sup> Un contrôle stéréochimique cinétique est possible dans le cas de systèmes permettant deux réactions consécutives, la dernière étant intramoléculaire. L'utilisation du dihydrure de dibutylétain conduit préférentiellement au dérivé *Z*. Les structures cycliques formées n'autorisent plus de libre rotation ce qui fige la configuration finale du vinylétain (Schéma 26).<sup>37, 46</sup>

<sup>44</sup> Quintard, J. P.; Pereyre, M. C. R. *Acad. Sc. Paris*, **1911**, série C, 284, 937.

<sup>45</sup> Fosty, R.; Gielen, M.; Pereyre, M.; Quintard, J. P. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1976**, 55, 523.

<sup>46</sup> a) Ashe, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 3293. b) Ashe, A. J., Chan, W. T.; Perozzi, E. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1083.

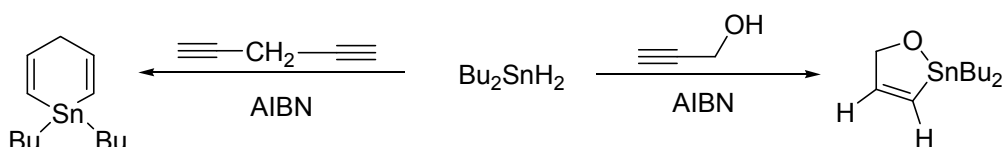


Schéma 26

Il s'agit toutefois d'un cas particulier et on retiendra que l'hydrostannation radicalaire des alcynes vrais par l'hydruure de tributylétain conduit, toujours, à un mélange thermodynamique des produits *E* et *Z* (proportions de *E/Z* = 80/20 à 95/5). Les seuls cas d'obtention de vinylétains purement *E* sont observés pour l'hydrostannation du triméthylsilylacétylène ou tributylstannylacétylène (Schéma 27).<sup>41</sup>

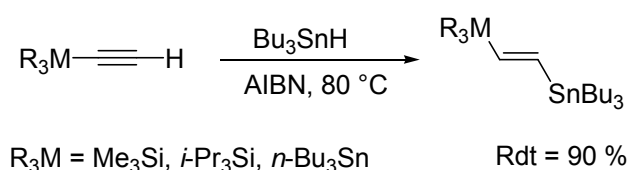


Schéma 27

On obtient également une meilleure stéréosélectivité en utilisant des groupements sur l'atome d'étain plus encombrants, ainsi l'hydrostannation du phénylacétylène par l'hydruure de triphényltétain conduit à une plus grande stéréosélectivité *E/Z* = 98/2. L'utilisation de l'hydruure de triphénylétain<sup>47,48</sup> permet des temps de réaction assez courts ainsi qu'une augmentation des rendements. Cependant pour des raisons de solubilité des produits, le chimiste organicien utilise généralement les dérivés butylés.

L'utilisation d'un mélange *E/Z* permet d'accéder à des structures de configuration *E*. En effet les vinylétains de configuration *E* sont transmétallés plus aisément que leurs isomères *Z* ce qui a été largement utilisé par exemple dans la synthèse de prostaglandines. D'une façon générale les vinylétains de configuration *E* sont nettement plus réactifs que les isomères de configuration *Z*.<sup>49a</sup>

On notera aussi que l'hydrostannation conduit, en principe, seulement à des vinylétains disubstitués. Ce n'est que lorsqu'une double liaison se trouve en position favorable (par exemple en position δ) que le radical vinylique formé lors de l'addition du radical tributylétain  $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$  sur la triple liaison peut conduire à une cyclisation, conduisant alors à des vinylétains

<sup>47</sup> a) Baldwin, J. E.; Carter, C. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1362. b) Baldwin, J. E.; Chang, G. E. C. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 825.

<sup>48</sup> Quintard, J. P.; Pereyre, M.; *J. Labelled Comp. Radiopharm.*, **1978**, 14, 653.

<sup>49</sup> a) Chen, S. M. L.; Schaub, R. E.; Grudzinskas, C. V. *Org. Chem.*, **1918**, 43, 3450. b) Quintard, J. P.; Pereyre, M., *J. Organomet. Chem.*, **1972**, 42, 75.

trisubstitués de type tributylstannylméthylèncyclopentanes comme par exemple dans le (Schéma 28) ci-dessous: <sup>50</sup>

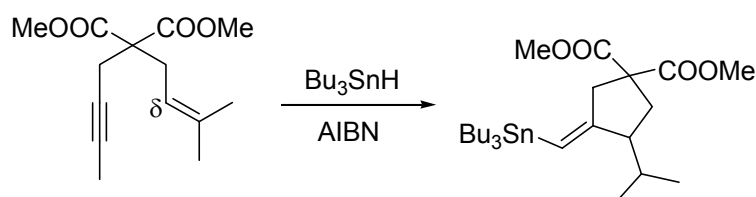


Schéma 28

D'autres molécules présentant une insaturation convenablement placée ont permis de réaliser des intermédiaires clés dans la synthèse de produits naturels (Schéma 29) :<sup>51, 52</sup>

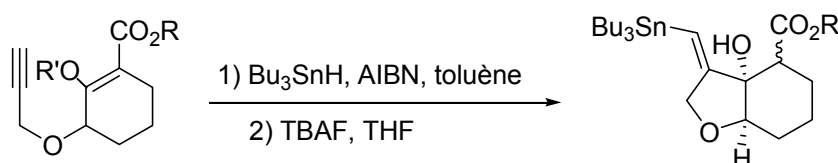


Schéma 29

Certains auteurs ont montré qu'il est possible d'influencer le processus d'isomérisation (*Z/E*). Etant donné que l'AIBN ne permet pas d'utiliser des températures  $> 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , il était tentant d'opérer à des températures moins élevées en utilisant soit l'initiation UV soit en opérant sous ultrasons<sup>53</sup> soit en présence de triéthylborane à  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>54</sup>

Ainsi l'utilisation du couple  $\text{Et}_3\text{B}/\text{R}_3\text{SnH}$  dans le cas du phénylacétylène et du tri méthylsilylacétylène conduit à des rapports  $E/Z = 80/20$  alors que l'hydrostannation donne des adduits totalement *E*.<sup>55</sup> Dans le cas de l'hydrostannation d'alcynyldiaminoboranes des changements de conditions opératoires permettent d'isoler les deux stéréoisomères *E* ou *Z* selon (Schéma 30) :<sup>42</sup>

<sup>50</sup> Curran, D. P. *Synthesis*, **1988**, 417.

<sup>51</sup> Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1237.

<sup>52</sup> Férézou, J. P.; Julia, M.; Li, Y.; Liu, L. W.; Pancrazi, A.; Porteu, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1994**, 737, 865.

<sup>53</sup> Nakamura, E.; Imasnishi, Y.; Machii, D. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 8178.

<sup>54</sup> a) Oshima, K. dans "*Advances in Metal-Organic Chemistry*", **1991**, 2, 101. b) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 923.

<sup>55</sup> Miyaké, H.; Yamamura, K. *Chem. Lett.*, **1989**, 981.

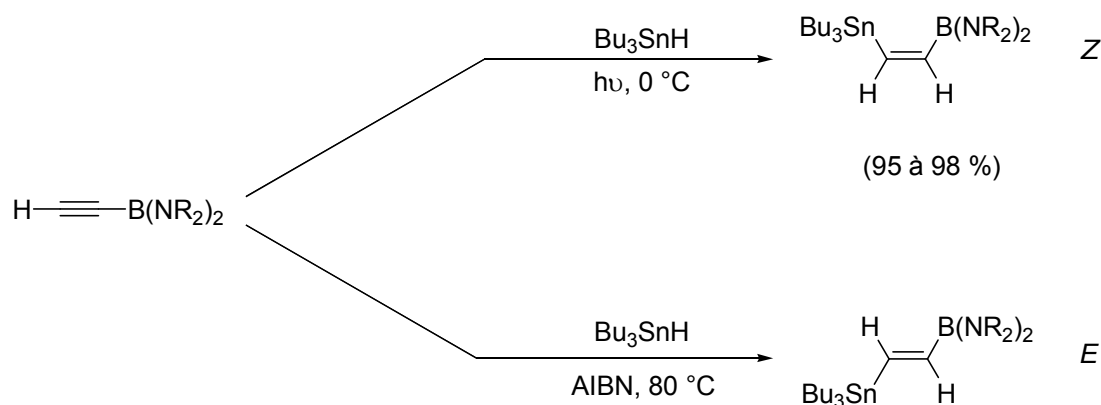


Schéma 30

## I.2. Hydrostannation d'alcynes en présence de métaux de transition

Constatant les limites de l'hydrostannation radicalaire (manque de régio- et de stéréosélectivité), des essais mettant en jeu l'hydrostannation d'alcynes en présence des métaux de transition et en particulier de complexe de palladium ont été réalisés d'abord par Yamamura,<sup>56</sup> puis par Guibé<sup>57</sup> à la fin des années 80. Il en résulte une nette amélioration de la stéréosélectivité mais malheureusement, cette amélioration en terme de stéréosélectivité est accompagnée par d'importantes variations de régiosélectivité, par exemple (Schéma 31) (Tableau 8) :<sup>57b</sup>

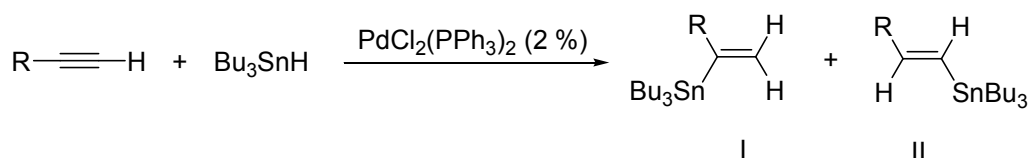


Schéma 31

Tableau 8

R	I	II	Rdt (%)
CH <sub>2</sub> OH	55	45	41
CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	32	68	60
COOMe	100	0	90
OEt	42	58	n.d.
Ph	38	62	n.d.
CMe <sub>2</sub> OH	0	100	85

<sup>56</sup> Miyaké, H.; Yamamura, K. *Chem. Lett.*, **1989**, 981.

<sup>57</sup> a) Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 619. b) Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1857.

Dans le cas d'alcynes vrais, on obtient généralement un mélange de deux régioisomères, la réaction ne devenant régiosélective que lorsque R est un groupement très électroattracteur (obtention exclusive de l'isomère  $\alpha$ -stannique pour R = COOMe) ou très encombrant (obtention exclusive de l'isomère  $\beta$ -stannique pour R = CMe<sub>2</sub>OH). Toutefois, le triméthylsilylacétylène apparaît non réactif dans ces conditions expérimentales. De nombreux auteurs ont étendu cette réaction à des alcynes monosubstitués ou disubstitués diversement fonctionnalisés<sup>46-58</sup> en modifiant le cas échéant la nature du complexe palladié.

D'une façon générale, la présence d'une fonction ester ou cétone dirige l'addition vers l'obtention de l'ester ou de la cétone  $\alpha$ -stannique, quelle que soit la nature du second groupement hydrocarboné porté par l'alcyne.<sup>59</sup> De plus, dans le cas d'alcools propargyliques disubstitués, la tendance est à la préparation majoritaire mais non exclusive de vinylétains  $\gamma$ -hydroxylés, avec une légère amélioration de la sélectivité en utilisant des phosphines encombrées.<sup>60</sup>

Un cas intéressant est celui de l'hydrostannation de bromoalcynes où l'hydrostannation en présence de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> conduit exclusivement au régioisomère  $\beta$  avec une configuration *E* pour la double liaison<sup>57a</sup> (Schéma 32).

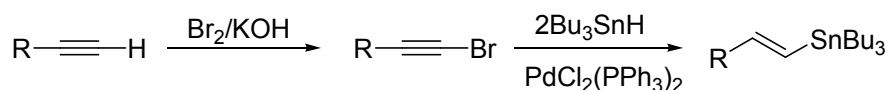


Schéma 32

Pancrazi a développé des réactions d'hydrostannation sur des dérivés ényols et propargyliques par voie radicalaire ou en présence de complexe de palladium<sup>61</sup> (Schéma 33).

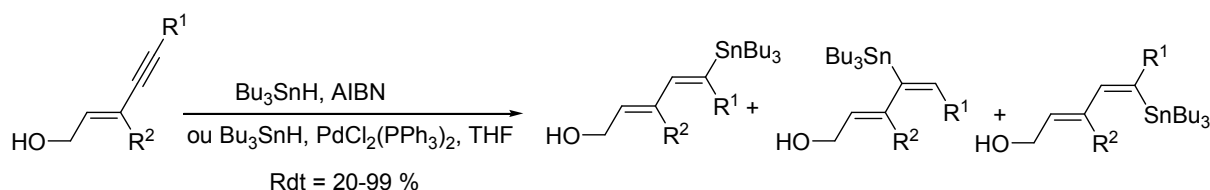


Schéma 33

L'hydrostannation radicalaire procède par un mode d'addition trans et conduit à une faible régiosélectivité qui s'est révélée très dépendante de la structure de l'alcyne de départ. La

<sup>58</sup> Rossi, R.; Carpita, A.; Cossi, P. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4495.

<sup>59</sup> Cochran, J. C.; Bronk, B. S.; Terrence, K. M.; Phillips, H. K. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 37, 6621.

<sup>60</sup> Greeves, N.; Torode, J. S. *Synlett*, **1994**, 537.

<sup>61</sup> Betzer, J-F.; Delaloge, F.; Muller, B.; Pancrazi, A.; Prunet, J., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7768.

régiosélectivité est meilleur en présence des complexes au palladium mais qui demeure très dépendante de la nature du groupement R<sup>1</sup> de l'alcyne.

Chiu a décrit récemment une méthode d'hydrostannation régiosélective d'alcyne porteurs d'une fonction ester ou cétone utilisant le réactif de Stryker, l'hydruure de triphénylphosphine cuivreux [(PPh<sub>3</sub>)CuH]<sub>6</sub><sup>62</sup> comme catalyseur.<sup>63</sup> Cette hydrostannation semble procéder préalablement par une hydrocupration suivi d'une transméallation en présence d'hydruure de tributylétain (Schéma 34).

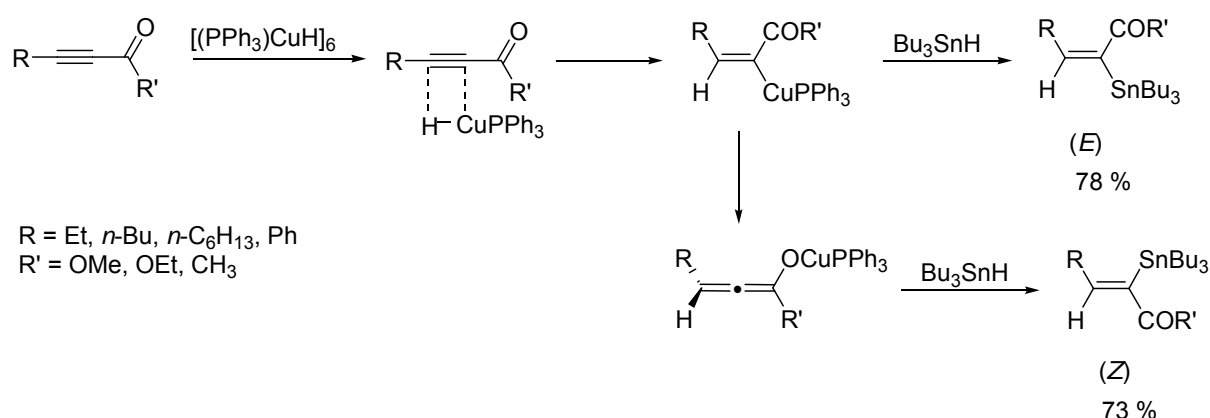


Schéma 34

La régiosélectivité de la réaction se traduit par une  $\alpha$ -hydrostannation de l'alcyne avec une stéréosélectivité qui dépend de la nature du groupement R traduisant la formation de produit syn et anti. Dans le même ordre d'idée, Chiu a montré que l'hydrostannation d'alcyne activés catalysées par les sels de cuivre (I) (CuCl) en présence de tertibutylate de potassium, de triphénylphosphine et d'hydruure de tributylétain conduit majoritairement à une  $\alpha$ -hydrostannation composé (3 $\alpha$ ) selon une approche de syn hydrostannation<sup>64</sup> et avec une stéréosélectivité variable (Schéma 35).

<sup>62</sup> Leung, L. T.; Leung, S. K.; Pauline, P. *Org. Lett.*, Vol. **2005**, 7, 5249.

<sup>63</sup> Ru, M.; Shuoliang, L.; and Pauline, C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6737.

<sup>64</sup> Leung, L. T.; Pauline, C. *Pure Appl. Chem.*, **2006**, 78, 281.



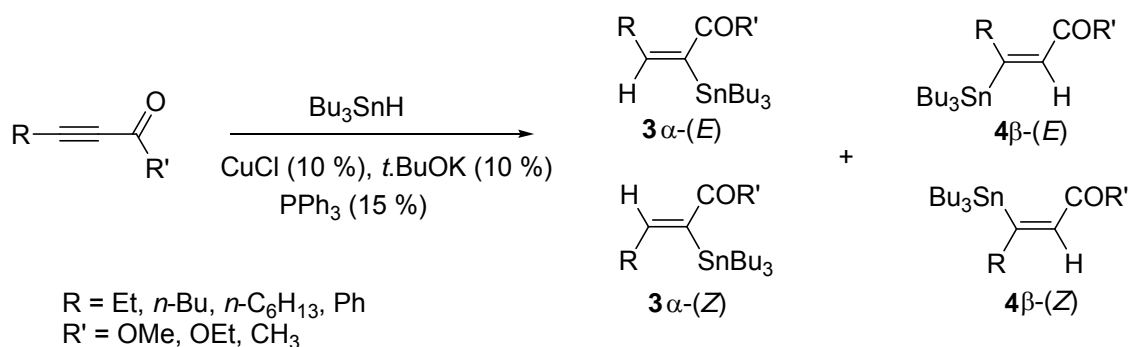


Schéma 35

Cette hydrostannation d'alcynes catalysée par les sels de cuivre (I) procède par la formation *in-situ* d'hydruure cuivreux à partir des réactifs utilisés (CuCl, *t*-BuOK, PPh<sub>3</sub>, HSnBu<sub>3</sub>). Cependant cette réaction est limitée aux alcynes fortement polarisés.<sup>62</sup>

Alami<sup>65</sup> a réalisé une étude complète de l'hydrostannation d'alcools propargyliques porteurs d'un groupement aryle diversement substitué en présence de complexe au palladium (Schéma 36).

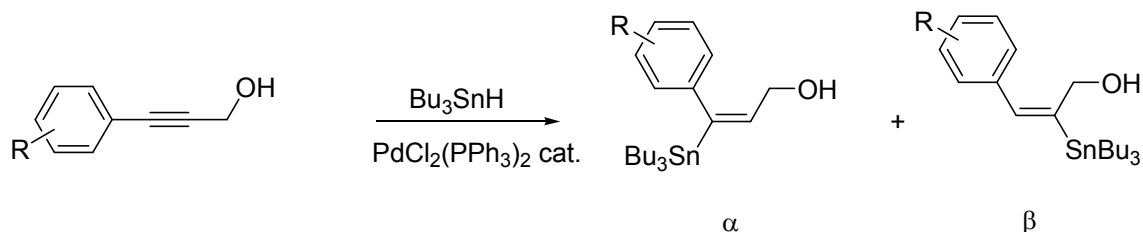


Schéma 36

**Tableau 9 : Hydrostannation d'alcools propargyliques**

Entrée	R	Rdt α (%)	Rdt β (%)
1	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	68	n.d.
2	<i>p</i> -CHO	74	n.d.
3	<i>p</i> -MeO	65	20
4	<i>m</i> -MeO	67	17
5	<i>o</i> -MeO	87	6
6	<i>p</i> -Me	64	19
7	<i>m</i> -Me	59	11
8	<i>o</i> -Me	92	5
9	<i>o</i> -Br	88	70
10	<i>p</i> -Br	70	11

<sup>65</sup> Liron, F.; Le Garrec, P.; Alami, M. *Synlett* **1999**, 2, 246.

Ces travaux ont montré que la régiosélectivité de cette réaction dépend essentiellement de la nature et de la position du substituant sur le noyau aromatique (Schéma 25, Tableau 9). La présence d'un groupe électroattracteur en position para conduit à la formation régiospécifique de l'isomère  $\alpha$  ( $R = p\text{-NO}_2$  et  $p\text{-CHO}$ ). Cette régiosélectivité diminue si le substituant  $R$  est un groupement électrodonneur ( $R = p\text{-OMe}$  et  $m\text{-OMe}$ ). Cependant, la présence d'un groupement électrodonneur en position ortho de noyau aromatique permet d'améliorer la régiosélectivité en faveur de l'isomère  $\alpha$  (Entrée 5, Tableau 9)

Il a été montré aussi que l'encombrement stérique en position ortho du noyau aromatique ainsi que la présence de substituant sur la position méthylène permet d'orienter la régiosélectivité vers la formation de l'isomère  $\alpha$  (Schéma 37, Tableau 10).

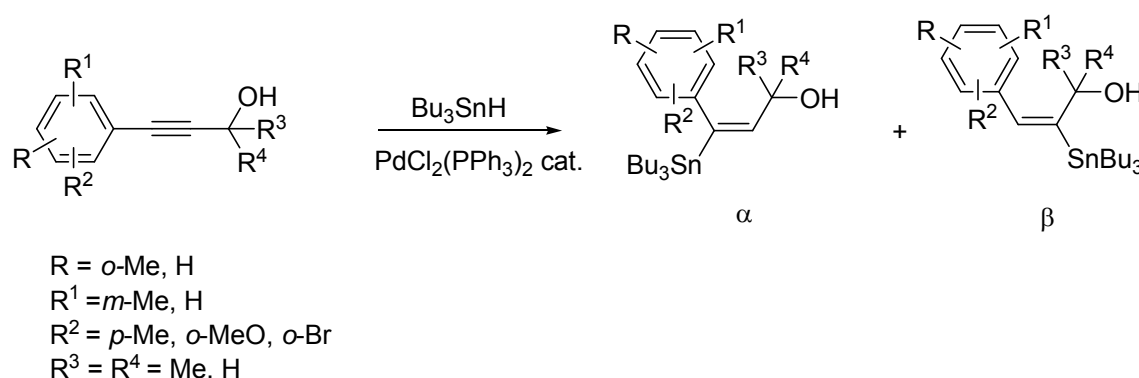


Schéma 37

Tableau 10

Entrée	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdt $\alpha$ (%)	Rdt $\beta$ (%)
1	<i>o</i> -Me	<i>m</i> -Me	<i>p</i> -Me	H	H	81	n.d.
2	H	H	<i>o</i> -MeO	H	Me	97	n.d.
3	H	H	<i>o</i> -Br	Me	Me	96	n.d.

Cai a montré que l'hydrostannation de sulfones acétyléniques en présence de complexe de palladium conduit aux (*E*)-vinyne-sulfones- $\alpha$ -stannylés avec de bons rendements (Schéma 38). Les  $\alpha$ -vinylstannanes obtenus ont été couplés par la suite avec différents bromoalcynes dans les conditions de Liebieskind  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}]^5$  pour conduire sélectivement aux (*Z*)-1,3-énynes substituées par un groupement arylsulfonyl en position 2 avec de bons rendements (Schéma 39).<sup>66</sup>

<sup>66</sup> Mu, R.; Chem, G.; Cai, M. *J. Chem. Res. (S)*, **2007**, 173.

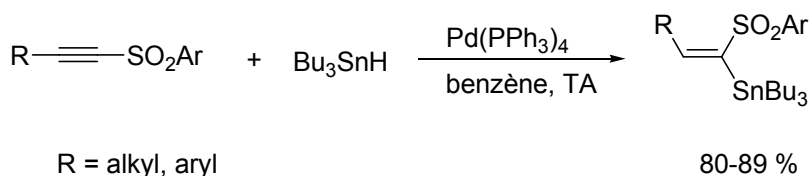


Schéma 38

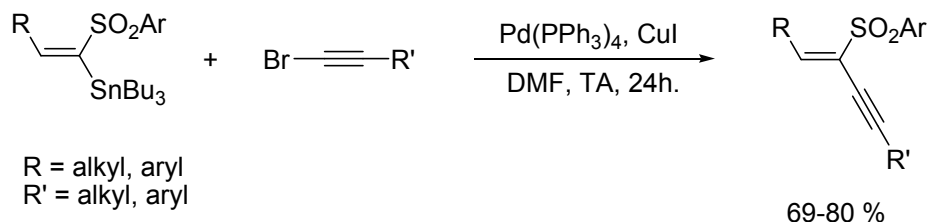


Schéma 39

Dans le même ordre d'idée et en utilisant la même voie de synthèse, Cai a réalisé d'une manière *in-situ* la synthèse de vinylsulfures substitués en position 1 et 2 à partir de sulfures acétyléniques (Schéma 40).<sup>67</sup>

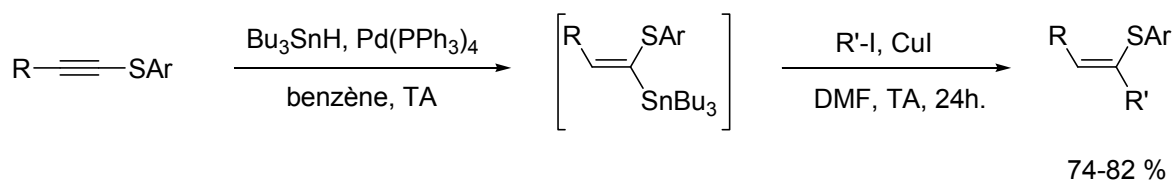


Schéma 40

Ces travaux ont été étendus aux esters- $\alpha$ - $\beta$ -insaturés par hydrstannation de dérivé propiolate en présence de complexe de palladium.<sup>68</sup> Le couplage des vinylétains obtenus en présence du catalyseur de Liebeskind avec des bromoalcynes conduit stéréosélectivement aux (Z)-1,3-énynes substituées et porteuses d'un groupement éthoxycarbonyle, en position 2 (Schéma 41).

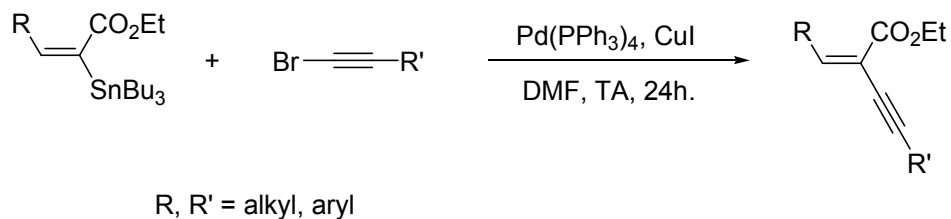


Schéma 41

<sup>67</sup> Hao, W.; Wang, D.; Cai, M. *J. Chem. Res. (S)*, **2007**, 418.

<sup>68</sup> Dai, R.; Xi, Z.; Cai, M. *J. Chem. Res. (S)*, **2009**, 137.

L'utilisation d'iodures vinyliques dans les conditions de couplage décrites précédemment  $[Pd(PPh_3)_4/CuI]$  a permis et d'une manière totalement stéréosélective, un accès facile aux sulfones -1,3-diényles (Schéma 42).<sup>69</sup>

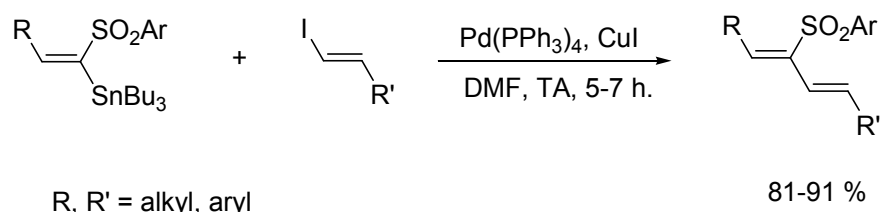


Schéma 42

Ce couplage a été réalisé avec rétention de configurations des doubles liaisons et avec de bons rendements.

La réaction de couplage dans les conditions de Libieskind a été étendue au chlorures d'acide pour conduire avec de bons rendements, aux cétones  $\alpha$ -arylsulfonyl- $\alpha$ - $\beta$ -insaturés et avec une configuration (Z) de la double liaison (Schéma 43).<sup>70</sup>

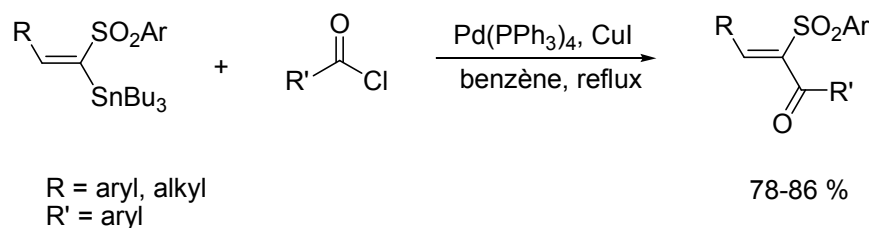


Schéma 43

Cette réaction a été aussi réalisée d'une manière tandem et avec des rendements comparables selon une séquence hydrostannation/couplage de Stille. Aucune trace de produit de la réaction n'a été observée en l'absence de cuivre (I).

Afin de développer des méthodes de synthèse de vinylétains respectueuses de l'environnement, Cai a développé des réactions d'hydrostannation d' $\alpha$ -hétéroalcynes et des esters acétyléniques en utilisant des liquides ioniques et en présence de tétrakis triphénylphosphine palladium (0).<sup>71</sup> En effet, l'utilisation du 1-butyl-3-méthylimidazolium hexafluorophosphate ( $[bimin][PF_6]$ ) comme solvant, l'hydrostannation pallado-catalysée d'acynes substitués par une fonction ester ou sulfure conduit d'une manière régio- et stéréosélective aux  $\alpha$ -vinylétains avec de bons rendements (Schéma 44).

<sup>69</sup> Chem, G. Q.; Hao, W.-Y.; Wang, D., *J. J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1125.

<sup>70</sup> You, S.; Li, J.; Cai, M. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6863.

<sup>71</sup> Cai, M.; Wang, Y.; Hao, W. *Euro. J. Org. Chem.* **2008**, 2983.

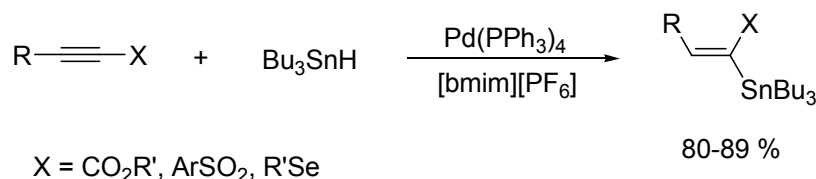


Schéma 44

Cette méthode a été étendue aux alcynes sélénoxydes et sélénides et permet d'éviter l'utilisation de solvants toxiques comme le benzène ou volatils comme le THF, habituellement utilisés dans ce type de réaction.

Des réactions d'hydrostannation catalysées par les sels de molybdène ont été effectuées sur des phosphonates propargyliques et acétyléniques dans le THF à 55 °C.

Dans le cas des phosphonates propargyliques, on obtient un mélange d'allyl phosphonates composé de deux régioisomères dans un rapport proche de 80/20 (Schéma 45).<sup>72</sup>

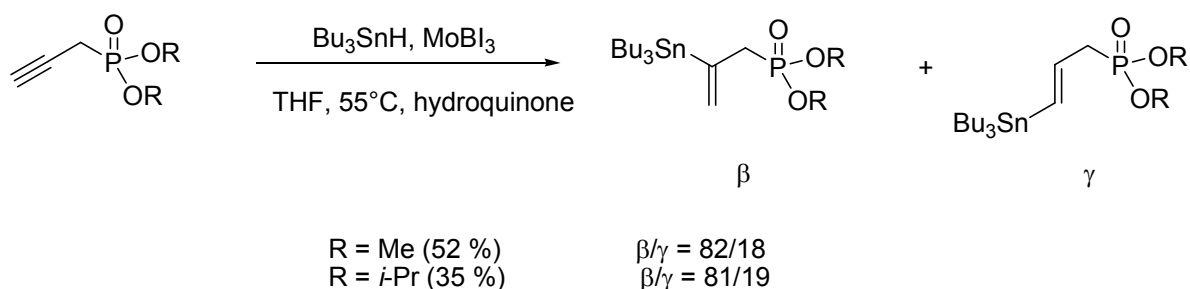


Schéma 45

La régiosélectivité reste le point faible de cette hydrostannation. Les substituants n'ont aucun effet sur la régiosélectivité. Dans les mêmes conditions, on constate une amélioration de la régiosélectivité dans le cas des phosphonates acétyléniques puisqu'on observe une régiosélectivité en faveur de l'isomère  $\alpha$  avec un rapport  $\alpha/\beta = 95/5$  (Schéma 46).

<sup>72</sup> Kazmaier, U.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3852.

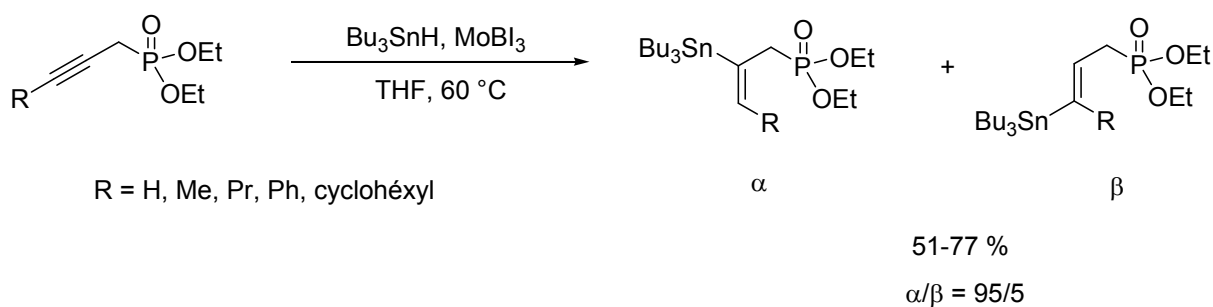


Schéma 46

Ces vinylétains  $\alpha$  et  $\beta$  sont séparés et utilisés dans les réactions de type Liebeskind (Schéma 47), conduisant à des produits de couplage avec des rendements acceptables et avec une conservation de la stéréochimie de la double liaison de départ.

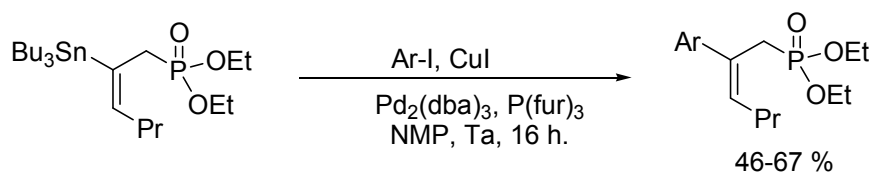


Schéma 47

Alami a effectué des hydrostannations *ortho* dirigées d'alcynes aromatiques substitués, en présence des complexes du palladium. La régiosélectivité de cette réaction d'hydrostannation dépend essentiellement de la nature du groupement présent en position *ortho* de noyau aromatique. Cet effet *ortho* directeur a été mis en évidence aussi en série aliphatique et dans plusieurs cas (Schéma 48).<sup>73</sup>

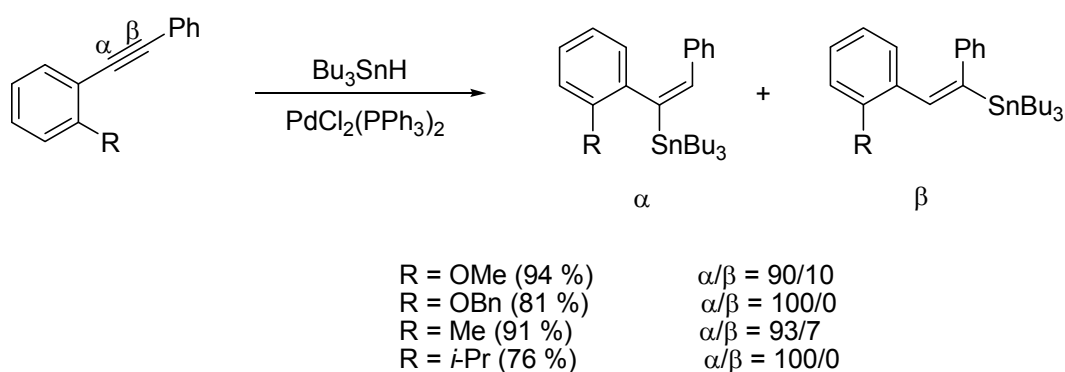


Schéma 48

<sup>73</sup> Hamze, A.; Le Menez, P.; Provot, O.; Morvan, E.; Brion, J. D.; Alami, M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8698.

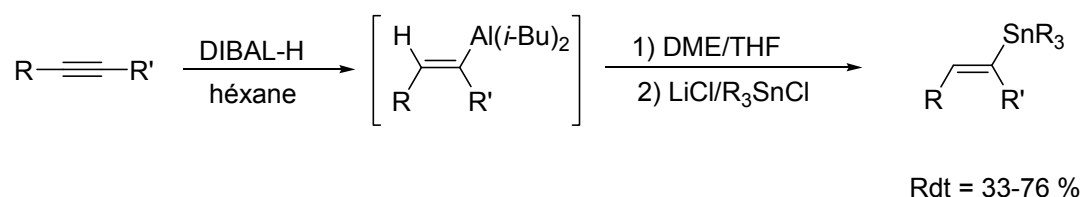
Cette réaction conduit aux  $\alpha$ -vinylstannanes avec de bons rendements. La présence d'un substituant dans la deuxième position *ortho* n'entraîne pas de modifications au niveau de la régiosélectivité.

### I.3. Autres réactions d'hydrostannation d'alcynes.

#### I.3.1- Hydrostannation par les hydrures du groupe 13

En utilisant des quantités stoechiométriques d'hydrures d'aluminium (DIBAL-H), on a soit un mécanisme réactionnel selon (Schéma 49) : <sup>74,75a</sup>

- Une syn-addition :



- Une anti-addition :

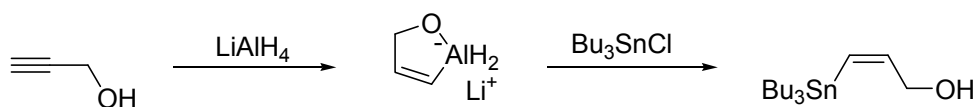
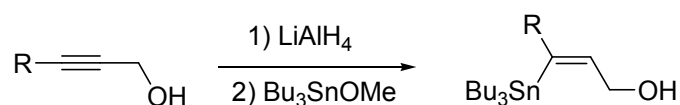


Schéma 49

Ainsi les composés 3-substitués-3-tributylstannylprop-2-èn-1-ols peuvent être préparés efficacement par hydroalumination d'alcools propargyliques substitués en position 3, par action de aluminohydrures de lithium suivie d'une transméallation avec du méthoxytributylstannyle à la place de  $\text{Bu}_3\text{SnOTf}$  ou de  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  plus communément utilisés (Schéma 50).<sup>68</sup>



R = H, Me,  $\text{Me}_3\text{Si}$ , Ph, 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_5$ ...

Schéma 50

#### I.3.2. Hydrostannation catalysées par les halogénures du groupe 4

Les principaux résultats enregistrés dans ce domaine concernent les hydrostannations effectuées en présence de  $\text{ZrCl}_4$  ou le  $\text{HfCl}_4$ .<sup>76</sup> Compte tenu de la forte acidité de Lewis au

<sup>74</sup> Groh, B. L. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7647.

<sup>75</sup> a) Corey, E. J.; Eckrich, T. M. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25(23), 2415. b) Havranek, M.; Dvorak, D. *Synthesis*, **1998**, 1264.

niveau du centre métallique et du faible encombrement stérique, on est en droit de s'attendre à la formation d'un ate-complexe et par conséquent à une anti-addition préférentielle (Schéma 51).

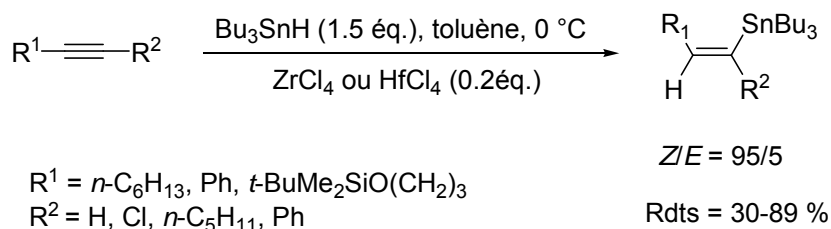


Schéma 51

Si cette réaction est possible avec les alcoxysilanes encombrés, elle s'avère en revanche irréalisable lorsque l'un des groupements contient une fonction éther benzylique, l'oxygène de l'éther (plus basique) se coordinant alors vraisemblablement à l'halogénure métallique. De plus, les essais visant à remplacer  $\text{ZrCl}_4$  ou  $\text{HfCl}_4$  par  $\text{AlCl}_3$  aboutissent à une diminution des rendements et à une perte importante de diastéréosélectivité.

Lors de l'hydrostannation d'alcynes à l'aide de complexes de type  $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$ , l'encombrement autour du métal n'autorise pas la formation d'un complexe « ate » et conduit à une syn-hydroméallation (Schéma 52)<sup>77,78</sup> :

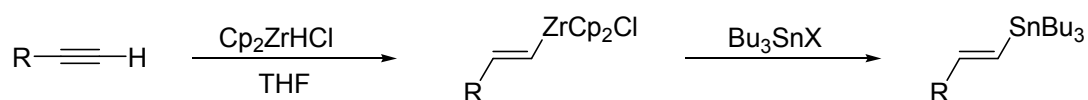


Schéma 52

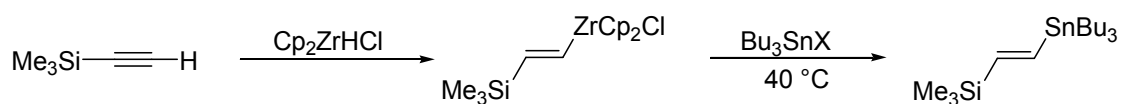
Cette réaction s'est avérée intéressante pour la synthèse de diénylétains à partir d'énynes<sup>85</sup> et compte tenu des différences d'énergie entre les liaisons  $\text{Zr-X}$  et  $\text{Sn-X}$ , la transméallation effectuée sur un alcoxyétain s'avère meilleure que celle effectuée sur un halogénure de tributylétain (Schéma 53).

<sup>76</sup> a) Asao, N.; Liu, J. X.; Sudoh, T.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2405. b) Asao, N.; Liu, J. X.; Sudoh, T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4568.

<sup>77</sup> Fryzuk, M. D.; Bâtes, G. S.; Stone, C. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1537.

<sup>78</sup> a) Fagan, P. J.; Nugent, W. A.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1880. b) Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Barton, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5861.



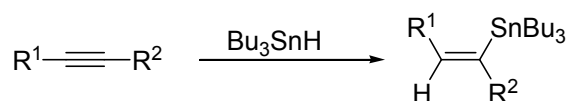


Rdt = 24 % pour X = Cl et 85 % pour X = OEt

Schéma 53

### I.3.3. Hydrostannation ionique des alcynes

Etant donné la faible polarité de la liaison Sn-C, ce type de réaction sera observé pour des substrats très électrophiles et sera favorisé par des solvants polaires. Cette réaction est obtenue avec des alcynes disubstitués par deux groupements nitrile ou ester (Schéma 54).<sup>36,49b</sup>



$\text{R}^1 = \text{ou } \neq \text{R}^2 = \text{CN ou COOR}$

Schéma 54

Lorsque le propiolate de méthyle est utilisé, le mécanisme ionique intervient en compétition avec un mécanisme radicalaire (obtention de plusieurs vinylétains).<sup>49b</sup>

## Conclusion

Après ce rappel bibliographique sur l'hydrostannation d'alcynes, nous constatons constater que l'utilisation d'un métal de transition ou d'un amorceur est indispensable pour réaliser dans les meilleures conditions l'hydrostannation d'alcynes. Néanmoins, le problème de régio- et stéréosélectivité demeure un challenge très important pour ce type de réaction.

L'hydrostannation radicalaire permet souvent de maîtriser assez bien l'aspect régiochimique, mais se montre très limitée sur le plan stéréochimique (tendance à obtenir le mélange thermodynamique des isomères substitués *E* et *Z*).

Les hydrostannations effectuées en présence de dérivés de métaux de transition s'avèrent stéréochimiquement beaucoup plus fiables et offrent une bonne tolérance fonctionnelle, mais ne permettent que rarement de bien maîtriser l'aspect régiochimique.

La synthèse régio- et stéréocontrôlée des vinylétains par cette voie est donc loin d'être maîtrisée même si des progrès indéniables ont été réalisés au cours de ces dernières années.

Aux vues de ces résultats et dans le but de préparer d'une manière totalement régio- et stéréosélective de nouveaux vinylétains fonctionnels porteurs d'un groupement trifluorométhyle, nous nous sommes intéressés à l'hydrostannation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

## II. Addition de l'hydruure de tributylétain et dérivés sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

### II.1. Addition d'hydruure de tributylétain sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

Vu la réactivité du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **1** lors des travaux antérieurs réalisés au laboratoire,<sup>79</sup> nous avons décidé d'étudier le comportement de composé **1** *vis-à-vis* de l'hydruure de tributylétain en l'absence de catalyseurs ou d'additifs.

Nous nous sommes donc tout d'abord concentrés sur la sélection d'un solvant efficace ainsi que d'une température convenable pour avoir une meilleure régio-et stéréosélectivité de la réaction d'hydrostannylation de **1** par l'hydruure de tributylétain (Schéma 55 et Tableau 11). Un certain nombre de solvants ont été testés et les résultats sont résumés dans le Tableau 11 ci-dessous :

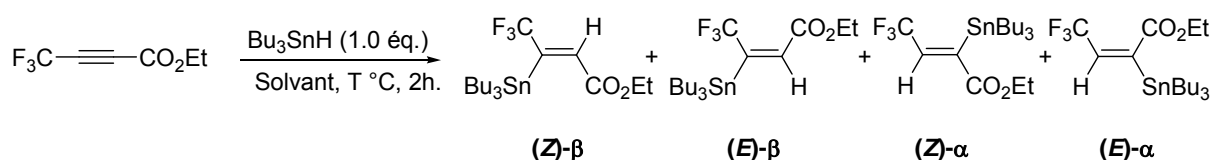


Schéma 55

**Tableau 11 : Hydrostannylation du 4,4,4-trifluorobutyne-2-ynoate d'éthyle **1** en fonction de la température et de la nature du solvant.**

Entrée	Solvant	T ° C	β/α	(Z)-β/(E)-β	(Z)-α/(E)-α	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	Hexane	-40	>95/5	99/01	-	97
2	Hexane	20	>95/5	99/01	-	98
3	Toluène	20	60/40	100/0	100/0	96
4	Ether	-40	70/30	100/0	100/0	95
5	Ether	20	70/30	100/0	100/0	98
6	Dichlorométhane	20	20/80	100/0	100/0	97
7	Acétonitrile	-40	5/95	-	80/20	97
8	Acétonitrile	20	5/95	-	85/15	99
9	Méthanol	-40	0/100	-	99/01	96
10	Méthanol	20	>5/95	-	99/01	97
11	Sans solvant	20	70/30	100/0	100/0	95
12 <sup>b</sup>	Méthanol	20	22/78	0/100	38/62	30 <sup>c</sup>

<sup>79</sup> Gildas, Prie; *these* 2000 Université François Rabelais.

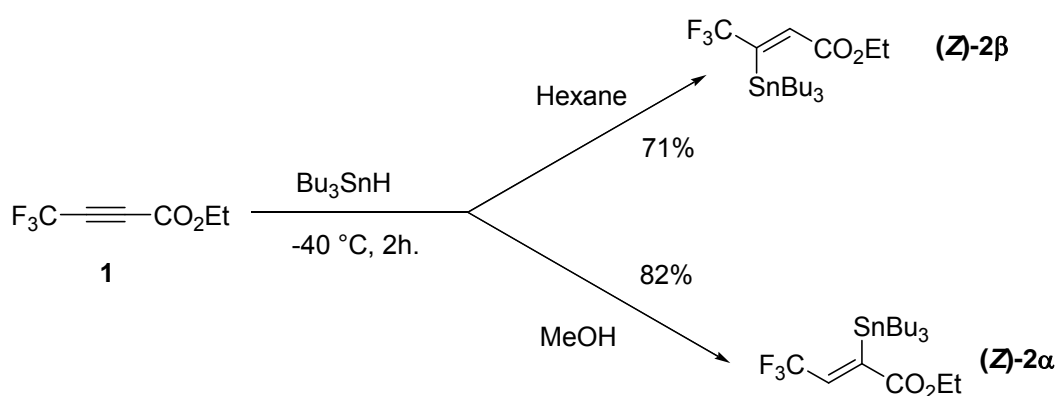
13 <sup>b</sup>	Hexane	20	12/88	-	0/100	55 <sup>c</sup>
-----------------	--------	----	-------	---	-------	-----------------

<sup>b</sup> 5 %mole de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ont été utilisé

Comme le montre le Tableau 11, l'hydrostannation de **1** s'est révélée très dépendante du choix de solvant. Ainsi, en utilisant l'éther, le dichlorométhane ou le toluène comme solvant, un mélange de régioisomères  $\alpha$  et  $\beta$  a été obtenu (entrées 3, 4 et 8, Tableau 11). A notre surprise générale, l'hydrostannation de **1** dans l'hexane conduit au produit  $\beta$ -stannylé avec une régiosélectivité supérieur à 95% et avec un excellent rendement (>97%) (Entrées 1 et 2, Tableau 11). La stéréosélectivité observée est en faveur de l'isomère *Z* (**Z-2 $\beta$** /**E-2 $\beta$**  = 99/01).

Étonnamment, l'utilisation de méthanol comme solvant à la place de l'hexane conduit à la formation exclusive de régioisomère  $\alpha$  lors de l'hydrostannylation de **1** à -40 °C et avec un rendement presque quantitatif (entrée 6, Tableau 11). Dans ce cas, la stéréosélectivité a été aussi largement en faveur de l'isomère *Z* (**Z-2 $\alpha$** /**E-2 $\alpha$**  = 85/15).

Nous constatons que la température n'a aucun effet significatif sur la régiosélectivité de la réaction d'hydrostannation. De même, la réaction de **1** avec *n*-Bu<sub>3</sub>SnH dans l'acétonitrile a permis d'obtenir sélectivement le produit correspondant (**Z-2 $\alpha$** ), avec la formation d'une faible quantité de régioisomère  $\beta$  (<5%) (Entrée 5, Tableau 11). Il convient de noter que dans tous les cas, l'hydrostannylation de **1** par *n*-Bu<sub>3</sub>SnH a été réalisé sans l'utilisation d'amorceur radicalaire ou de métal de transition comme catalyseur (Schéma 56).



Ces résultats montrent bien que le ratio d' $\alpha/\beta$  dépend très fortement de la nature du solvant. La régiosélectivité de vinylstannanes **2** a été déduite sans ambiguïté à partir des données spectroscopiques, en particulier de la RMN du proton et du carbone 13 et de la mesure des constantes du couplage  $J_{H-F}$ . La stéréochimie *Z* de (**Z-2 $\beta$** ) et (**Z-2 $\alpha$** ) a été attribué

en se basant sur l'ordre de grandeur de la constante du couplage  $^3J_{\text{Sn-H}}$ . le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre une constante  $J_{\text{H-F}}$  supérieur à 70 Hz, ce qui est caractéristique de l'existence d'un enchaînement trans  $\text{H-C}=\text{C-Sn}$  de ce type de composés.<sup>80</sup> L'analyse de la RMN  $^1\text{H}$  de l'isomère  $\alpha$  montre un pic sous forme de quadruplet avec une constante de couplage  $^2J_{\text{H-F}} = 7$  Hz. Cette valeur indique que l'atome d'hydrogène est attaché au carbone du groupe  $\text{CF}_3$ . De même, l'isomère  $\beta$  montre un pic sous forme de quadruplet avec une constante de couplage  $^4J_{\text{H-F}} = 2$  Hz, indiquant que l'atome d'hydrogène est attaché au carbone adjacent de carbone porteur de groupe  $\text{CF}_3$ . Par ailleurs, une réaction d'iododéstannylation de l'isomère  $2\beta$  en présence des sels de cuivre (I) fournit le produit iodé correspondant avec une configuration *Z* dont les caractéristiques RMN  $^1\text{H}$  sont en plein accord avec les valeurs spectrales rapportées dans les travaux antérieurs de notre laboratoire.<sup>81</sup>

A ce stade de la réaction, le mécanisme et les effets de solvant observés lors de l'hydrostannation ne sont pas très clairs. Néanmoins, certains de nos résultats expérimentaux inédits ont montré que l'alcyne **1**, substitué par deux groupes électro-attracteurs, présente une réactivité inhabituelle. Un mécanisme ionique ne peut pas expliquer la régiosélectivité observée dans le méthanol. Par ailleurs, si l'on compare ses résultats à l'ajout de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  sur le propiolate d'éthyle, le régioisomère inverse devrait être observé comme cela a été décrit dans le cas des alcynyles triflones par Fuchs.<sup>82</sup> Le trifluorobutyrate d'éthyle **1** réagit spontanément avec du tétrahydrofurane à travers un mécanisme radicalaire et sans initiateur de radicaux pour fournir l'adduit THF (Schéma 57). En fait, le groupement alcyne extrêmement déficitaire en électrons permet le piégeage efficace de tous les intermédiaires radicalaires. En effet, nous pensons qu'une faible quantité de dioxygène suffit certainement pour amorcer le processus.

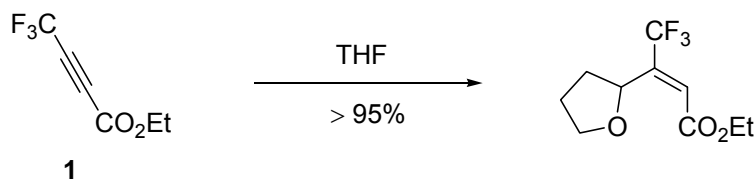


Schéma 57

<sup>80</sup> a) Tatsuta, K.; Yamaguchi, T.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5017. b) Delmas, M.; Maire, J. C.; Santamaria, J. *J. Organomet. Chem.* **1969**, 16, 405. c) Mitchell, T. N.; Amamria, A.; Killing, H.; Rutschow, D. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 241, C45-C47. d) Henard, B. L.; Van Zyl, C. M.; *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3561.

<sup>81</sup> a) Pri, G.; Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Parrain, J. L.; Duchêne, A. *New J. Chem.* **2003**, 27, 432. b) Camps, F.; Canela, R.; Coll, J.; Messegue, A.; Roca, A. *Tetrahedron* **1978**, 34, 2179.

<sup>82</sup> Chen, J.; Lin, G. Q.; Wang, Z. M.; Liu, H. Q. *Synlett* **2002**, 1265.

Néanmoins, les tentatives menées sous atmosphère contrôlée (boîte à gants) et dans l'obscurité conduisent à des résultats identiques. La stabilité des deux radicaux explique peut-être la régiosélectivité de la réaction.

Les calculs théoriques sont actuellement en cours dans le but de proposer un mécanisme réel décrivant l'effet de solvant. Nos résultats préliminaires indiquent que, en présence de méthanol, il est possible qu'une liaison hydrogène avec le carbonyle de l'ester de **1** (2 kcal / mol plus stable) existe, ce qui conduit vraisemblablement à la fixation privilégiée de radical tributylstannyle en position  $\alpha$  (Schéma 58).

Nous avons constaté aussi que le radical dans la position  $\beta$  est plus stable que le radical dans la position  $\alpha$  de 3-4 kcal.mol.<sup>-1</sup> Dans l'hexane et en l'absence de méthanol, le radical dans la position  $\alpha$  est plus stable que le radical de la position  $\beta$  (1,9 kcal / mol).

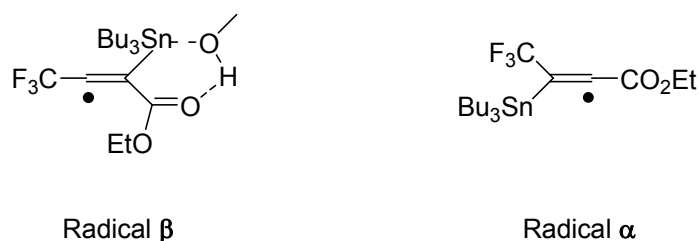


Schéma 58 : Structures moléculaires des intermédiaires attendus.

Notons que le ratio d'isomères  $\alpha/\beta$  obtenu lors de l'hydrostannation a été initialement déduit à partir des données RMN sur le mélange réactionnel brut. Les deux isomères peuvent être isolés séparément par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole).

Après avoir réalisé d'une manière totalement régiosélective l'hydrostannation de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle en se basant tout simplement sur un simple choix de solvant, nous avons étendu par la suite cette réaction à d'autres dérivés hydrures tel que l'hydruire de diphénylphosphine [HPPh<sub>2</sub>] et l'hydruire de triphénylgermane [HGePh<sub>3</sub>].

## II.2. Addition de H-PPh<sub>2</sub> sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

Pour tester la réactivité de H-PPh<sub>2</sub> sur **1**, nous avons décidé d'utiliser les mêmes conditions que celle utilisées précédemment dans le cas de l'addition de l'hydruire de tributylétain. En effet, l'addition de H-PPh<sub>2</sub> sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate **1** dans l'hexane

se traduit par l'obtention d'un résultat similaire que celui obtenu dans le cas de l'addition de H-SnBu<sub>3</sub> puisque seul le régioisomère β est obtenu avec un rendement de 71 % (Schéma 59).

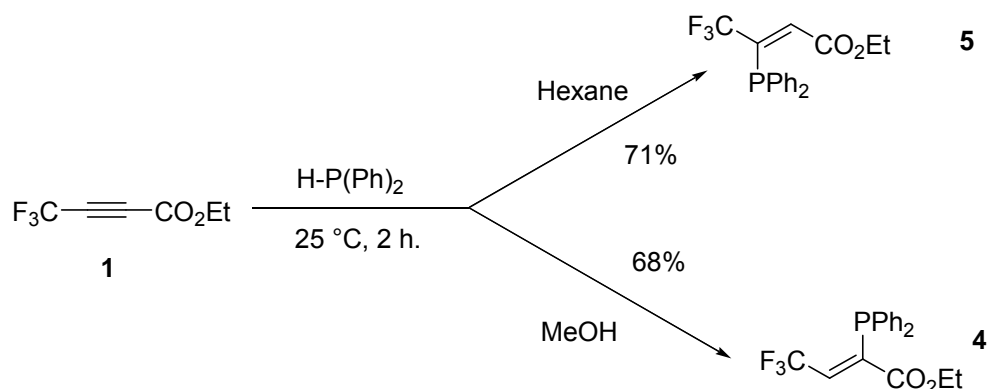


Schéma 59

Ce résultat est d'autant plus surprenant que l'utilisation de méthanol comme solvant à la place de l'hexane, permet d'inverser complètement la régiosélectivité de la réaction puisque cette fois-ci, seule le régioisomère α- est obtenu **4** (Schéma 59). Cette régiosélectivité a été facilement élucidée par RMN du proton et du <sup>13</sup>C.

Cette réaction d'hydrophosphination de **1** nous a permis d'obtenir de nouvelles vinylphosphines fonctionnelles porteuses d'un ligand acrylate substitué par un groupement CF<sub>3</sub>. Ces nouvelles phosphines ont la particularité d'être plus pauvre en électrons que la triphénylphosphine fréquemment utilisée.

### II.3 Addition de triphénylgermane (H-GePh<sub>3</sub>) sur le 4,4,4-trifluorobut-2-yonate d'éthyle

L'addition d'hydrure triphénylgermane sur **1** a été réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. A l'inverse des autres résultats nous avons constaté que le choix de solvant n'avait aucune influence sur la régiosélectivité de cette réaction. Le même rapport de régioisomère a été obtenu quelque soit la nature de solvant utilisé (7/6 = 66/34) (Schéma 60).

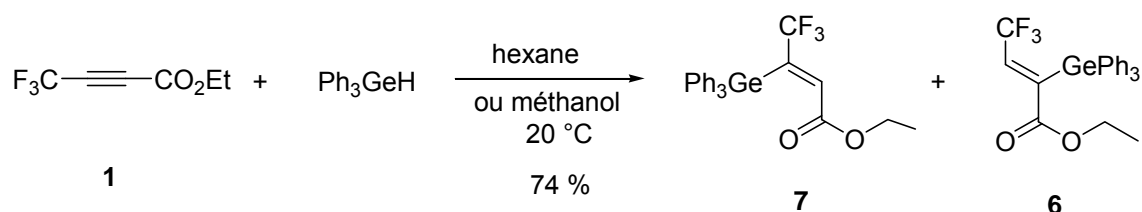


Schéma 60

En revanche, les deux régioisomères 6 et 7 ont été obtenus d'une manière totalement stéréosélective. Les deux régioisomères 6 et 7 ont été séparés par la suite sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/éther diéthylique : 90/10 puis 70/30) avec des rendements isolés de 25 et 49 %, respectivement des produits 6 et 7.

Le potentiel synthétique des vinylgermanes obtenus fera l'objet d'investigation au laboratoire.

## Conclusion

Au cours de cette partie, nous avons décrit l'hydrostannation hautement régio- et stéréosélective de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **1**. Un simple choix de solvant nous a permis d'accéder au régioisomère  $\alpha$  ou  $\beta$  sans l'utilisation d'initiateurs ou de catalyseurs. Ainsi, nous avons montré que l'utilisation d'un solvant non polaire comme l'hexane permet l'obtention exclusive de régioisomère  $\beta$  avec un très bon rendement, alors que l'utilisation d'un solvant protique polaire tel que le méthanol permet d'accéder au régioisomère inverse  $\alpha$  avec un rendement quantitatif.

Ces résultats inédits et très encourageants, nous ont conduits à étendre cette stratégie à d'autres hydrures comme l'hydruire de diphenylphosphine et l'hydruire de triphenylgermane. Ce qui nous a permis de synthétiser de nouvelles phosphines vinyliques et d'une manière totalement régiosélectives.

Le potentiel offert par la synthèse de ses nouvelles phosphines est très prometteur, mais il n'a pas été exploité pour l'instant.



Troisième Partie : Utilisation des sels de  
cuivre comme catalyseurs pour la formation de  
liaisons C-C, C-S, C-N et C-O

# Chapitre I : Rappels bibliographiques sur l'utilisation des sels de cuivre comme catalyseur pour la formation de liaisons C-C, C-S, C-N et C-O

## I. Introduction

Le cuivre est un élément chimique de symbole Cu et de numéro atomique 29. Naturellement présent dans la croûte terrestre, il est essentiel au développement de toute forme de vie. Avec l'or, le cuivre pur est le seul métal coloré; il présente sur ses surfaces fraîches une teinte rose saumon. Il est aussi appelé le «métal rouge». Le cuivre est un métal ductile possédant une conductivité électronique et thermique particulièrement élevée qui lui confèrent des usages variés. Il intervient également comme matériau de construction et entre dans la composition de nombreux alliages.

Les réserves mondiales estimées de cuivre s'élevaient à 630 millions de tonnes en 2010, dont près du quart au Chili. La production mondiale était de 16,2 millions de tonnes en 2010, assurée essentiellement par le Chili (34,1%), le Pérou (7,9 %), la Chine (7,1 %) et les Etats-Unis (6,9%).

On trouve le cuivre natif sous forme minérale, il est sous forme polycristalline. Les minéraux tels que les sulfures : chalcopryrite ( $\text{CuFeS}_2$ ), bornite ( $\text{Cu}_5\text{FeS}_4$ ), covelline ( $\text{CuS}$ ), chalcosine ( $\text{Cu}_2\text{S}$ ) sont des sources de cuivre, de même que les carbonates : azurite [ $\text{Cu}_3(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$ ] et malachite [ $\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$ ] et un de ses oxydes : cuprite ( $\text{Cu}_2\text{O}$ ).

D'un point de vue chimique, l'élément présente quatre degrés d'oxydations usuels. Le cuivre moléculaire (natif) Cu (0) et les ions Cu (I) et Cu (II) sont communs alors que l'existence de l'ion Cu (III) n'a été démontrée que dans des intermédiaires réactionnels.<sup>83</sup>

Le cuivre est un élément de transition appartenant au même groupe du tableau périodique que l'or et l'argent. En solution, le cuivre se retrouve généralement à deux degrés d'oxydation : +1 et +2.<sup>84</sup>

Au cours de ces dernières décennies, on a pu noter un intérêt croissant dans l'utilisation des catalyseurs solides capables de promouvoir des réactions organiques. Le degré de pureté

---

<sup>83</sup> Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Commun.* **1976**, 734.

<sup>84</sup> Cotton, F. A., Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry, fifth edition, Wiley, J. and sons*, **1988**.

des produits obtenus, la simplicité des conditions opératoires ainsi que la régénération des catalyseurs sont les principales raisons de ce choix. Ceci justifie la grande importance que portent les chercheurs et les industriels au développement des catalyseurs solides et en particulier les catalyseurs à base de cuivre.

Dans cette partie, nous avons choisi de nous limiter uniquement à l'utilisation du cuivre en tant que réactif ou catalyseur principal dans la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome.

## II. Utilisation de cuivre dans la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome

### II.1. Liaison carbone-carbone

#### II.1.1. Couplage d'Ullmann

##### II.1.1.1. Définition

La réaction de couplage d'Ullmann<sup>85,86</sup> est utilisée dans la réaction de couplage de carbone-carbone à hybridation  $sp^2-sp^2$ . Cette réaction permet de former une liaison carbone-carbone à partir de deux noyaux aromatiques halogénés (homocouplage d'halogénures d'aryle), à l'aide de catalyseurs de cuivre métallique en excès ou des alliages de cuivre, conduisant à la synthèse de biaryles symétriques (Schéma 61).

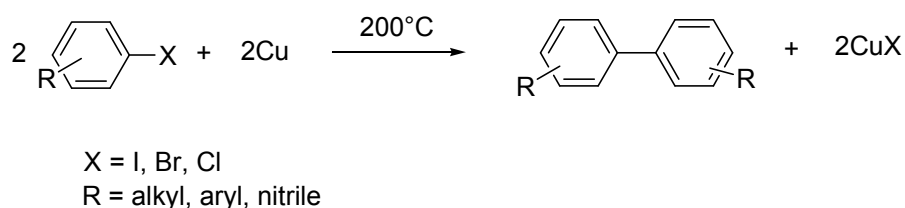


Schéma 61

La réaction d'Ullmann classique nécessite des conditions de réaction sévères puisque les réactions sont réalisées à hautes températures avec des rendements moyens. Cette réaction est caractérisée par l'utilisation de solvants toxiques tels que le HMPT et par une grande tolérance *vis-à-vis* d'une grande variété de groupes fonctionnels.<sup>86,87</sup> De nombreuses améliorations sont apparues, ce qui a permis d'appliquer cette réaction à une grande variété de substrats.<sup>88</sup>

##### II.1.1.2. Mécanisme de la réaction d'Ullmann

Le couplage d'Ullmann classique est donc la synthèse par homocouplage d'halogénures d'aryles, se faisant à une température très élevée (200°C), cette dernière permet l'activation du Cu (+I) qui subit une addition oxydante en Cu (+II) et s'insère dans la liaison

<sup>85</sup> Fanta, P.E., *Synthesis*, **1974**, 9.

<sup>86</sup> Ullmann, F.; Ber, J. B. *Deut. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174.

<sup>87</sup> Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1433.

<sup>88</sup> Kornblum, N.; Kendall, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5782.

carbone- halogène suivie d'une élimination réductrice. L'intermédiaire organocuivré formé va subir une addition oxydante en Cu (+III) avec le deuxième équivalent d'halogénure d'aryle, suivie de l'élimination réductrice de l'halogénure de cuivre et la formation de la liaison carbone-carbone conduisant au biaryl (Schéma 62).

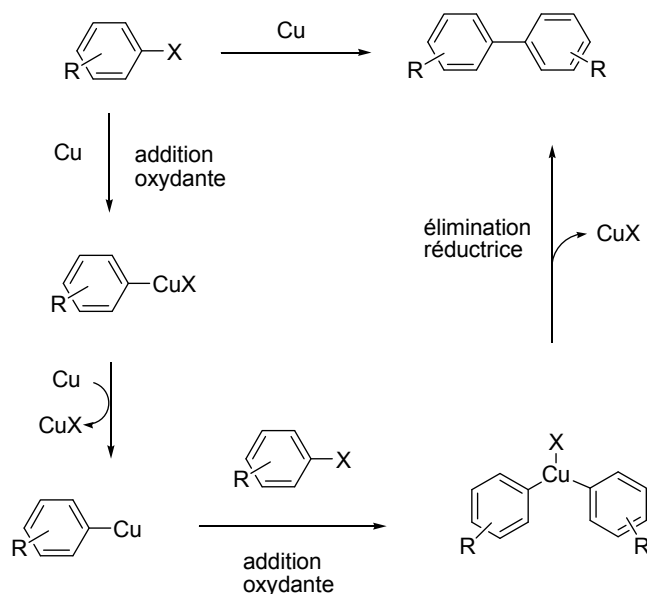


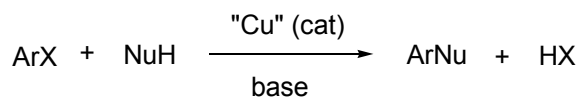
Schéma 62

## II.2. Utilisation du cuivre dans la formation de liaisons carbone-hétéroatome

### II.2.1. Modification de la réaction d'Ullmann

La réaction d'Ullmann classique datant de 1901 et permettant de former des liaisons carbone-carbone, va subir au cours du temps des modifications dans l'objectif de former des liaisons C(aryl)-O, C(aryl)-N et C(aryl)-S en utilisant des nucléophiles comme les alcools, les amines primaires ou secondaires ainsi que des thiols. Ces changements vont permettre la synthèse d'une plus large classe de produits, comme des biaryléthers, biarylamines et des biarylthioéthers (Schéma 63).<sup>89</sup>

<sup>89</sup> (a) Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433. (b) Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, *40*, 3555. (c) Goshaev, M.; Otroshchenko, O. S.; Sadykov, A. S. *Russ. Chem. Rec.* **1972**, *41*, 1046.



NuH = ArOH, ArSH, RR'NH, etc.

R, R' = Ar ou alkyl

base = K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, KOH, NaH, Et<sub>3</sub>N, etc.

"Cu" = Cu métal, oxydes, sels, complexes, etc.

X = Cl, Br, I

Schéma 63

### II.2.2. Mécanisme

Cohen a proposé un cycle catalytique impliquant l'oxydation du Cu (+I) en s'insérant dans la liaison carbone-halogène, pour former un intermédiaire cuivre (+III) qui subit ensuite un échange halogène/nucléophile, suivi d'une élimination réductrice pour former le produit de couplage, et régénérer le catalyseur cuivre (I) (Schéma 64).<sup>90</sup>

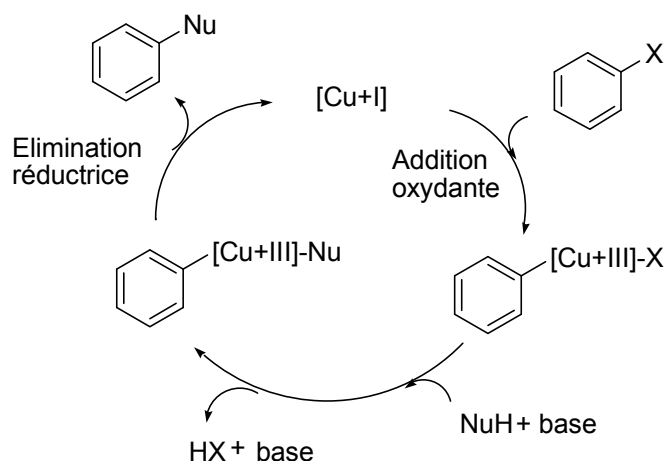


Schéma 64 : Proposition de cycle catalytique avec cuivre (+III) comme intermédiaire

### II.2.3. Formation de liaisons C-S

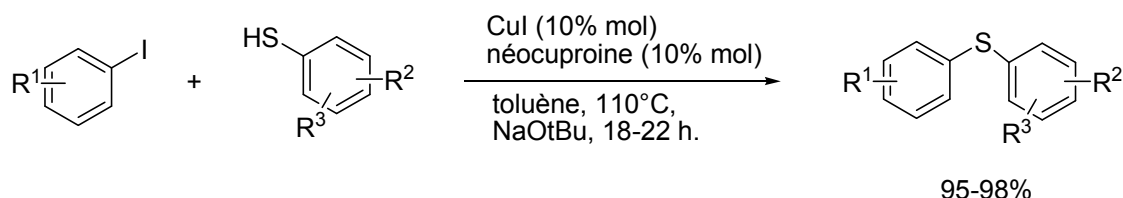
La formation de liaison C(aryl)-S constitue une étape-clé dans la synthèse de nombreuses molécules. Ces liaisons sont présentes dans de nombreux médicaments à usage thérapeutiques : traitement de la maladie d'Alzheimer et de Parkinson<sup>91</sup> et de traitement contre

<sup>90</sup> Cohen, T.; Wood, J.; Dietz, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 40, 35.

<sup>91</sup> (a) Wang, Y.; Chackalamannil, S.; Hu, Z.; Clader, J. W.; Greenlee, W.; Billard, W.; Binch, H.; Crosby, G.; Ruperto, V.; Duffy, R. A.; McQuade, R.; Lachowicz, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2247. (b) Neilsen, S. F.; Neilsen, E. O.; Olsen, G. M.; Liljefors, T.; Peters, D. J. *Med. Chem.* **2000**, 43, 2217.

le cancer.<sup>92</sup> La formation de liaisons C(aryle)-S a été beaucoup moins étudiée que les autres liaisons C-C et C-N.<sup>93</sup>

Une variété de biarylsulfures et d'alkylarylsulfures ont été préparés dans de nouvelles conditions, en présence de CuI (10% mole), de néocuproïne (10% mole) (Ligand) et de *t*-BuONa comme base dans le toluène (Schéma 65).<sup>94</sup>



R<sup>1</sup> = OMe, CO<sub>2</sub>Me, OH, Me, H  
R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, Me

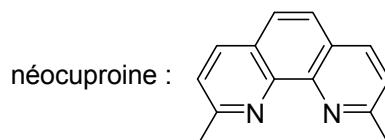
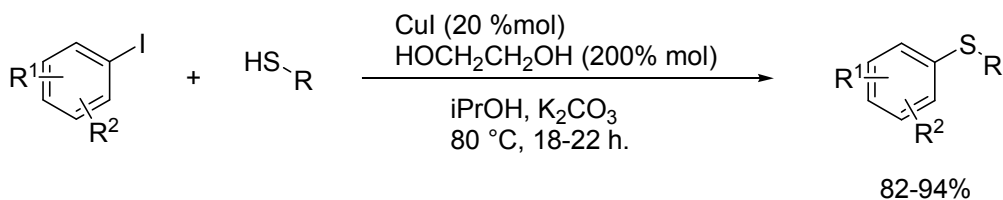


Schéma 65

L'emploi de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base a permis la formation de disulfures en quantités significatives. L'utilisation de complexe [Cu(néocuproïne)(PPh<sub>3</sub>)Br] donne les produits désirés avec les rendements ne dépassant pas 50 %.

Buchwald a introduit une méthode alternative, simple à mettre en oeuvre pour la formation de liaison carbone-soufre. Cette méthode présente une grande tolérance *vis-à-vis* de groupements fonctionnels<sup>95</sup> et permet la synthèse d'une grande gamme de produits avec de très bons rendements et dans des conditions relativement douces (Schéma 66).



R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H<sub>2</sub>COH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OMe, CN, COOEt, COMe, OH, Br, Me, H  
R = aryl, alkyl

Schéma 66

<sup>92</sup> De Martino, G.; Eddler, M. C.; LaRegina, G.; Coluccia, A.; Barbera, M. C.; Barrow, D.; Nicholson, R. I.; Chiosis, G.; Brancale, A.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 947.

<sup>93</sup> Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205.

<sup>94</sup> Bates, C. G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803.

<sup>95</sup> Kwong, F.Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517.

Des vinylsulfures ont été aussi obtenus par réaction du  $\beta$ -bromostyrène avec l'*o*-méthylthiophénol en présence de dérivés de morpholine comme ligand (Schéma 67).

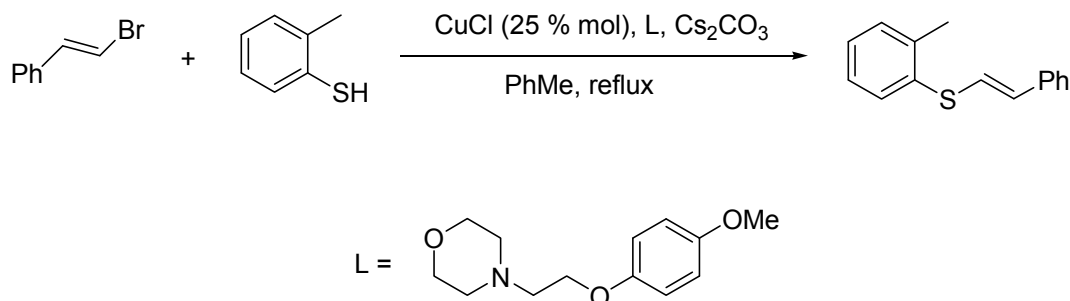
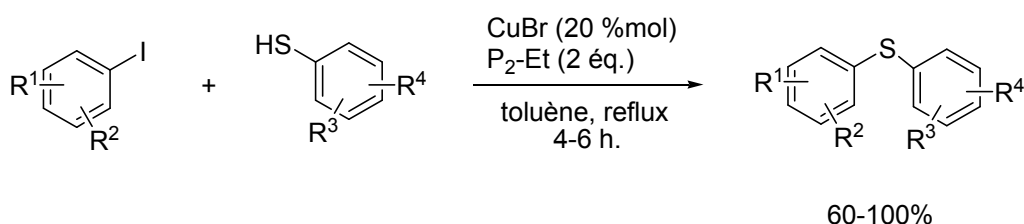


Schéma 67

Palomo a également utilisé le  $\text{P}_2\text{-Et}$  (Phosphazène) comme base en présence d'une quantité catalytique de CuBr (20% mole). Des diarylsulfures variés ont été obtenus avec de bons rendements (Schéma 68).<sup>96</sup>



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OMe, OH, halogène, alkyl, cétone, H}$   
 $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{OMe, OH, alkyl, nitrile, H}$

Schéma 68

A noter que les rendements sont meilleurs lorsque CuBr est utilisé en quantité stoechiométrique.

## II.2.4. Formation de liaisons C-N

Les deux processus de couplage d'Ullmann<sup>97,98</sup> et la réaction de couplage de Goldberg<sup>99</sup> ont longtemps été utilisés dans les laboratoires universitaires et industriels. Ainsi

<sup>96</sup> Palomo, C.; Oiárbide, M.; Lopez, R.; Gomez-Bengoa, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1283.

<sup>97</sup> Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1433.

<sup>98</sup> (a) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382. (b) Gauthier, S.; Frechet, J. M. J. *Synthesis* **1987**, 383. (c) Paine, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1496. (d) Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12459. (e) Goodbrand, H. B.; Hu, N. X. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 670. (f) Kalinin, A. V.; Bower, J. F.; Riebel, P.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2986. (g) Fagan, P. J.;



des lactames, des amides primaires, des formamides et des dérivés d'acétanilide peuvent être couplés avec une variété d'iodures d'aryle (Schéma 69).

L'utilisation d'une quantité catalytique de CuI (1% mole), stable à l'air, complexée avec 10% mole de trans-cyclohexandiamine sous forme racémique en milieu basique, permet d'obtenir des rendements élevés en produits de couplage après chauffage à 100 °C pendant 23 heures.

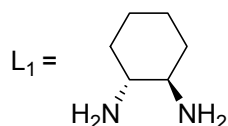
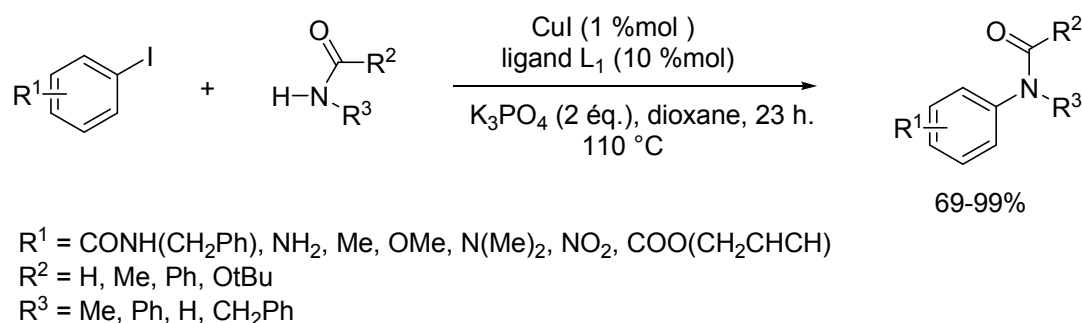


Schéma 69

Ces couplages ont été étendus aux hétérocycles azotés, ainsi des pyrazoles, des indazoles, des indoles, des pyrroles et des carbazoles ont été couplés dans les mêmes conditions pour conduire aux produits désirés avec d'excellents rendements.

Venkataraman<sup>100</sup> a réalisé le couplage de bromobenzène avec la diphenylamine en présence d'une quantité catalytique du complexe catalytique [Cu(néocup)(PPh<sub>3</sub>)]Br (10% mole). Le couplage des chlorobenzènes avec la diphenylamine conduit dans les mêmes conditions à des rendements modérés avec des temps de réactions plus longs (Schéma 70).

Hauptman, E.; Shapiro, R.; Casalnuovo, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5043. (h) Arterburn, J. B.; Pannala, M.; Gonzalez, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1475. (i) Lang, F.; Zewge, D.; Houpis, I. N.; Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3251.

<sup>99</sup> (a) Goldberg, I. Ber. *Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691. (b) Bacon, R. G. R.; Karim, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 272. (c) Freeman, H. S.; Butler, J. R.; Freedman, L. D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4975. (d) Yamamoto, T.; Kurata, Y. C. *J. Chem.* **1983**, *61*, 86. (e) Dharmasena, P. M.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Raposo, M. M. M.; Shannon, P. V. R. *J. Chem. Res. (S)* **1994**, 296. (f) Ito, A.; Saito, T.; Tanaka, K.; Yamabe, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8809. (g) Sugahara, M.; Ukita, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 719. Pd-catalyzed aryl amidation: (h) Shakespeare, W. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2035. (i) Yin, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101.

<sup>100</sup> Gujadhur, R. K.; Bates, C. G.; Venkataraman, D. *Org. Lett.*, **2001**, *26*, 313.

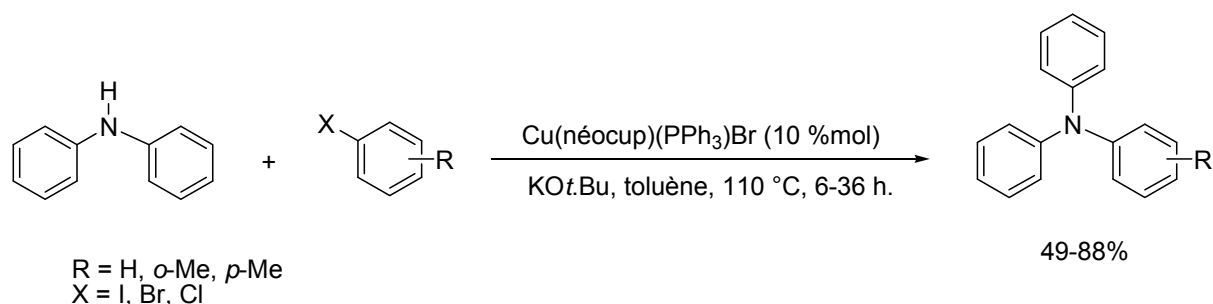


Schéma 70

Buchwald<sup>101</sup> a rapporté que l'utilisation de l'éthylèneglycol comme ligand est efficace dans le couplage d'alkylamines avec les iodures d'aryle à 80 °C en présence de CuI.

Récemment, il a également rapporté que l'amination de bromures d'aryle en utilisant une réaction modifiée d'Ullmann peut être réalisée à 90 °C en utilisant la diéthylsalicylamide comme ligand.<sup>96</sup> (Le même auteur a montré aussi que les acides aminés peuvent être des ligands appropriés pour promouvoir la *N*-arylation dans les conditions modifiées d'Ullmann (Schéma 71).<sup>102</sup>

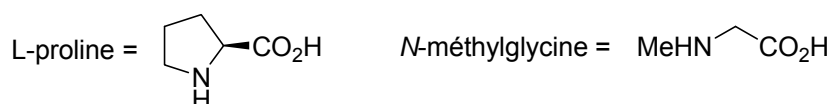
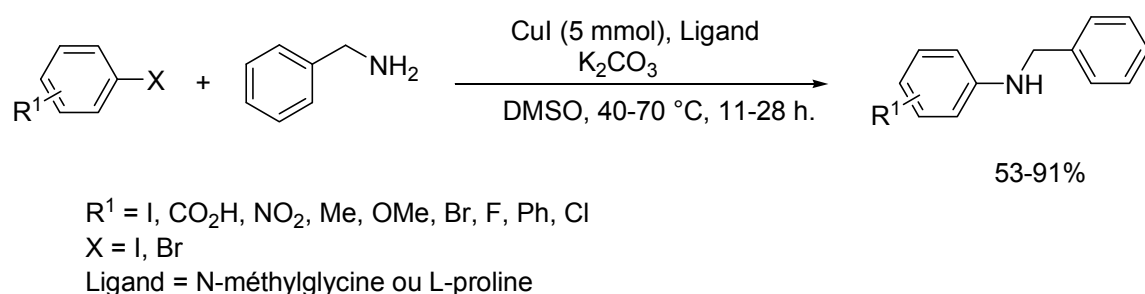


Schéma 71

Les meilleurs rendements ont été obtenus dans le cas des halogénures aromatique substitués par des groupements électroattracteurs (NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H). En revanche, les rendements n'excèdent pas 66 % dans le cas de noyau aromatique substitué par un groupement électrodonneur.

Dans la continuité de ses travaux sur la *N*-arylation, Buchwald a apporté une contribution supplémentaire au développement d'une synthèse générale pour la formation de diarylamine.<sup>103</sup> Il a montré que (CuOTf)<sub>2</sub> peut efficacement catalyser la réaction entre

<sup>101</sup> Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 581.

<sup>102</sup> Ma, D.; Cai, Q.; Zhang, H. *Org. Lett.*, **2003**, 14, 2.

<sup>103</sup> Kiyomori, A.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2657.

l'imidazole et les halogénures d'aryles pour donner des produits de *N*-arylation avec de bons rendements (Schéma 72).

L'utilisation de quantités catalytique de  $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$  et l'addition d'une quantité stoechiométrique de 1,10-phénanthroline et de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  sont essentiels pour effectuer l'arylation d'imidazole avec de bons rendements.

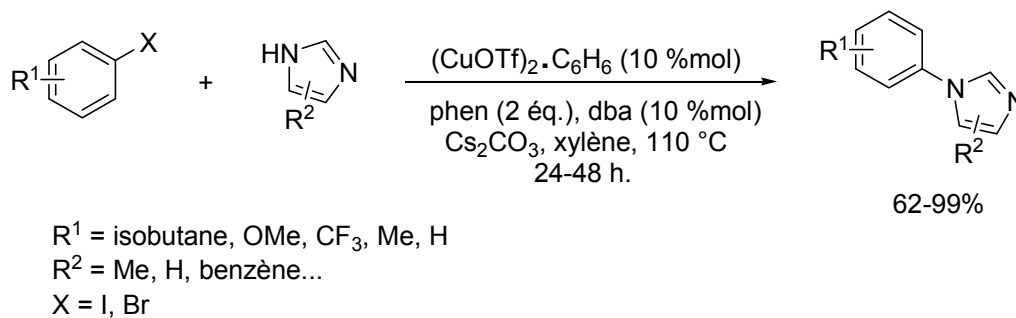


Schéma 72

Fukuyama<sup>104</sup> a utilisé une nouvelle combinaison utilisant du  $\text{CuI}$  (2 éq.) et du  $\text{CsOAc}$  comme base pour réaliser des arylations intramoléculaires permettant la formation des dihydroindoles et des tétrahydroquinoléines. Les réactions ont été effectuées à des températures allant de la température ambiante à  $90^\circ\text{C}$  (Schéma 73).<sup>104</sup>

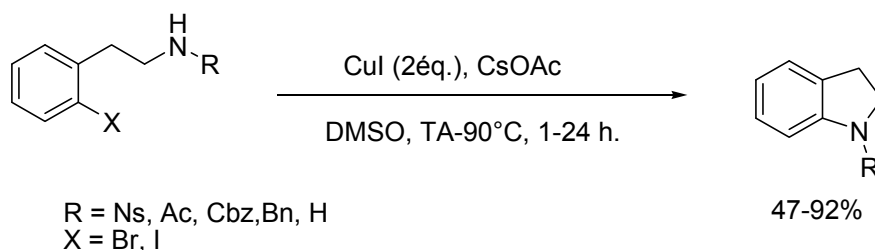


Schéma 73

Cette méthode permet d'effectuer une cyclisation intramoléculaire de type Ullmann dans des conditions douces, mais qui a l'inconvénient d'utiliser un large excès de  $\text{CuI}$  (2 éq.) En utilisant les conditions de Buchwald, les pyridin-2-ones ont été couplées avec les différents halogénures d'alkyle et d'aryle en utilisant une quantité catalytique de  $\text{CuI}$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  comme base et la *N,N*-diméthyléthylènediamine comme ligand (Schéma 74).<sup>105</sup> La présence de substituants fortement électroattracteur sur le noyau pyridone comme  $\text{NO}_2$  par exemple ne permet pas de réaliser ce couplage.

<sup>104</sup> Yamada, K.; Kubo, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2002**, 231.

<sup>105</sup> Li, C. S.; Dixon, D. D. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 4257.

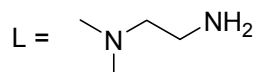
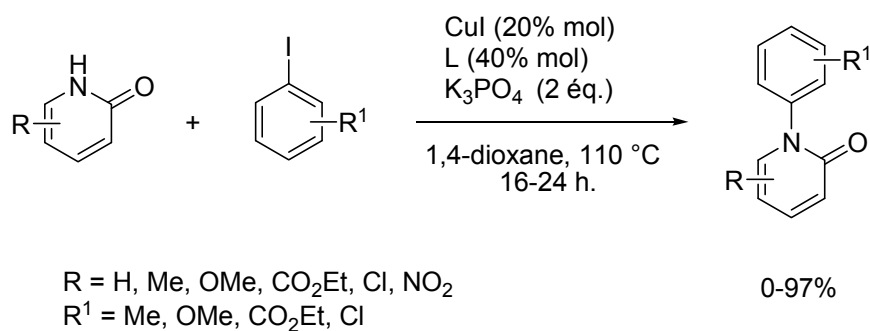


Schéma 74

Il a été montré aussi que les sulfonamides peuvent être couplés avec des iodures ou des bromures d'aryle en utilisant la *N*-méthylglycine comme ligand en présence des sels de cuivre (I) et de  $K_3PO_4$  comme base dans le DMF (Schéma 75).<sup>106</sup>

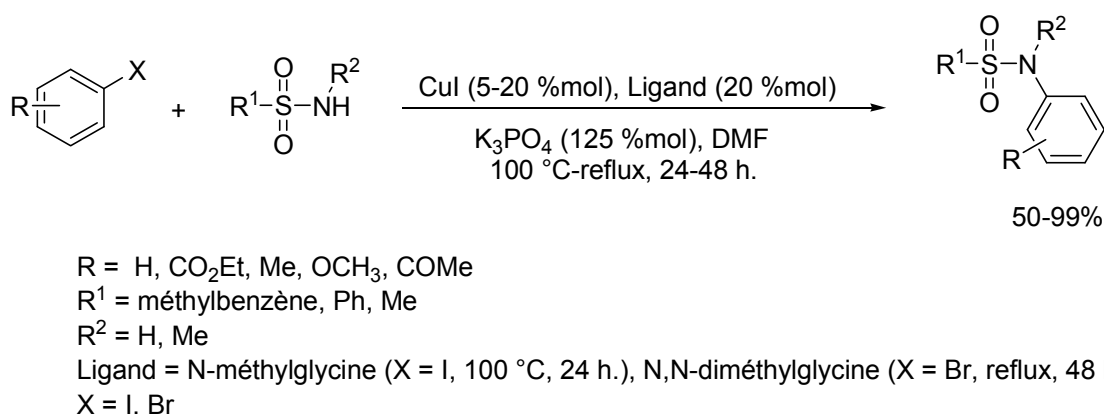


Schéma 75

Cette réaction conduit à de bons rendements (82-99 %) sauf dans le cas des halogénures d'aryle porteurs d'un substituant en position adjacente à l'halogène, ce qui provoque un encombrement stérique conduisant à une chute de rendement.

On peut noter que la nature du groupement (électrodonneur ou électroattracteur) n'a pas d'influence significative sur le rendement de la réaction.

#### Mécanisme :

Selon le mécanisme d'arylation de sulfonamide, le ligand acide aminé permet de promouvoir l'addition oxydante de l'espèce Cu (I) dans la liaison carbone-halogène et de stabiliser l'espèce intermédiaire Cu (III) formée (Schéma 76).

<sup>106</sup> (a) Deng, W.; Zou, Y.; Wang, Y. F.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Synlett* **2004**, 1254. (b) Deng, W.; Wang, Y. F.; Zou, Y.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2311.

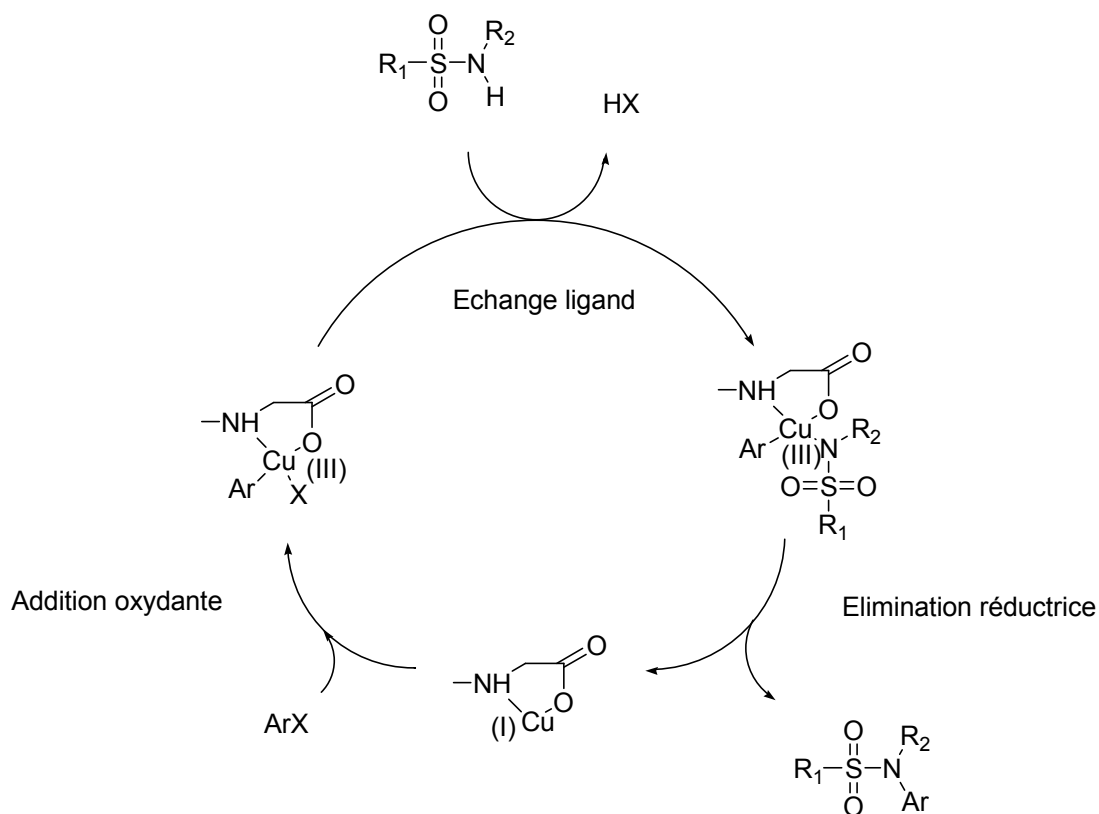
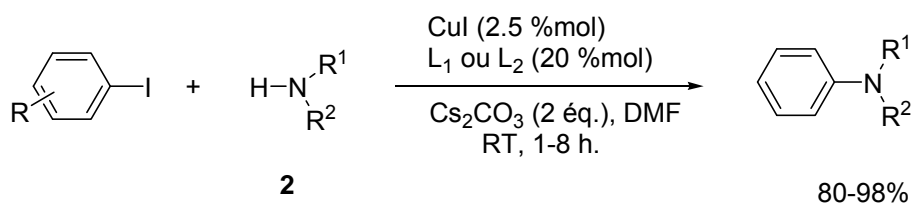


Schéma 76

En 2003, en introduisant le *N,N*-diéthylsalicylamide comme ligand, il a été possible de coupler les bromures d'aryle avec les amines aliphatiques dans des conditions douces.<sup>107</sup> Par la suite de nouveaux ligands comme les amino-alcools ont été employés pour promouvoir les réactions d'arylation d'amines aliphatiques en présence des sels de cuivre (Schéma 77).<sup>108</sup>

<sup>107</sup> Theil, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2345.

<sup>108</sup> a) Shafir, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8742. b) Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 793.



R = Me, Br, F, NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>2</sub>OH

R<sup>1</sup> = H

R<sup>2</sup> = benzyle, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(H)BOC, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>cyclopropane

**2** = cyclohexylamine, pyrrolidine

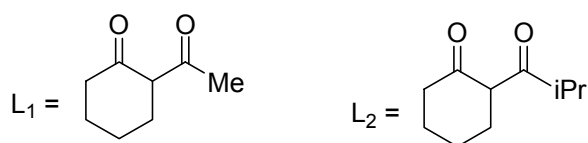
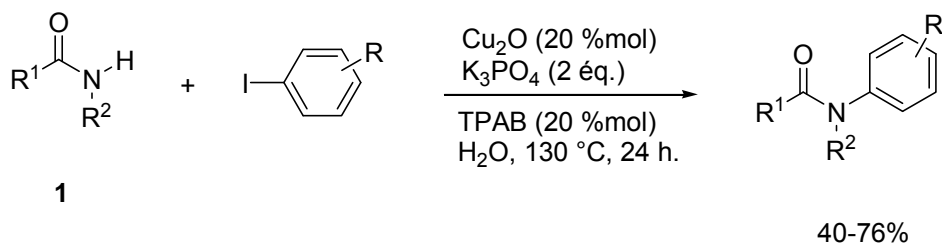


Schéma 77

Des *N*-arylation d'amides en milieu aqueux ont été effectuées avec de bon rendement en utilisant des halogénures d'aryle en présence de Cu<sub>2</sub>O comme catalyseur et de ligand (Schéma 78).<sup>109</sup>



R = H, Cl, Me, CF<sub>3</sub>, F

**1** = δ-valérolactame, thiopène-2-carboxamide, 4-méthoxybenzamide

Schéma 78

Une stratégie simple et pratique a été développée pour la réaction de la *N*-arylation de divers amides avec des iodures d'aryle substitués en utilisant Cu<sub>2</sub>O comme catalyseur et en présence d'un ligand en milieu aqueux. Dans la plupart des cas, les dérivés *N*-arylés ont été obtenus avec de bons rendements.

## II.2.5. Formation de liaisons C-O

Les diaryléthers sont des molécules biologiquement actives, on les retrouve dans plusieurs produits naturels ainsi que dans des monomères pour la synthèse des polymères.<sup>110</sup>

<sup>109</sup> Yong, F. F.; Teo, Y. C.; Chua, G. L.; Lim, G. S. h.; Lin, Y.; *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 1169.

Le motif diaryléther est présent dans divers produits pharmaceutiques importants possédant une activité antibiotique, comme la Vancomycine,<sup>111</sup> la Teicoplanine,<sup>112</sup> les antiviraux peptides K-135 et le Bouvardin.<sup>113</sup> Zhong<sup>114</sup> a développé une synthèse efficace de diaryléther avec des rendements modérés à bons, en utilisant des phénols et des halogénures d'aryle substitués. Le catalyseur peut être recyclé au moins cinq fois sans perte d'activité (Schéma 79).

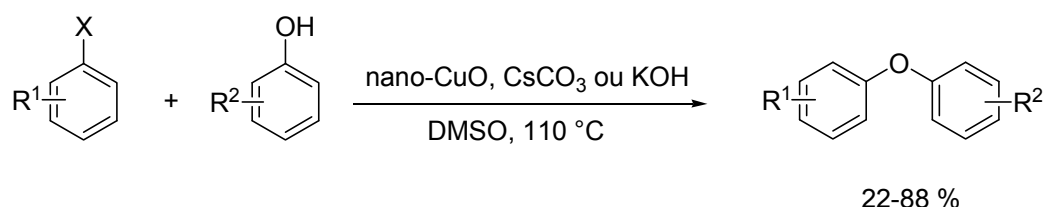


Schéma 79

Très récemment, Sperotto<sup>115</sup> a testé une variété de complexe d'arylthiolate de cuivre (CuSAr) dans la réaction d'arylation de phénols avec des bromures d'aryle. Cette réaction a montré que l'utilisation de 2-[(diméthylamino)méthyl]benzénethiolate de cuivre comme catalyseur est nécessaire pour obtenir de bons rendements pour la formation de liaison carbone-oxygène (Schéma 80).

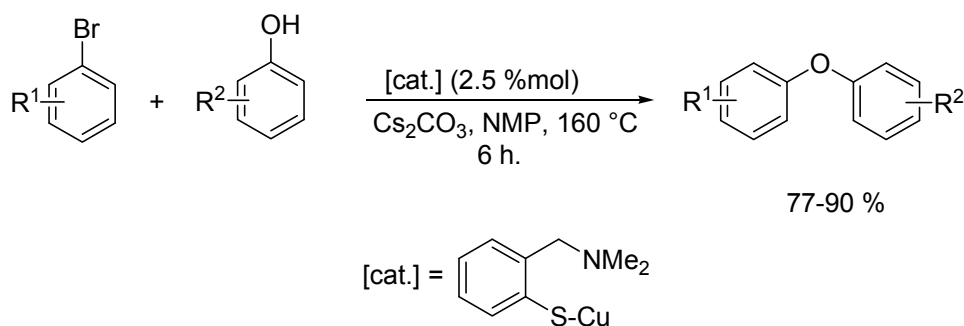


Schéma 80

<sup>110</sup> Theil, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2345.

<sup>111</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10451. (b) Evans, D. A.; Wood, M. R.; Trostter, B. W.; Richardson, T. I.; Barrow, J. C.; Katz, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2700. (c) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J.; Watson, P. S.; Wood, M. R.; Richardson, T. I.; Trostter, B. W.; Katz, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2704. (d) Nicolaou, K. C.; Takayanagi, M.; Jain, N. F.; Natarajan, S.; Koumbis, A. E.; Bando, T.; Ramanjulu, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2717. (e) Boger, D. L.; Miyazaki, S.; Kim, S. H.; Wu, J. H.; Loiseleur, O.; Castle, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3226.

<sup>112</sup> (a) Evans, D. A.; Katz, J. L.; Peterson, G. S.; Hintermann, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12411. (b) Boger, D. L.; Kim, S. H.; Miyazaki, S.; Strittmatter, H.; Wang, J. H.; Mori, Y.; Rogel, O.; Castle, S. L.; McAtee, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7416. (c) Boger, D. L.; Kim, S. H.; Mori, Y.; Weng, J. H.; Rogel, O.; Castle, S. L.; McAtee, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1862.

<sup>113</sup> (a) Hitotsuyanagi, Y.; Ishikawa, H.; Naito, S.; Takeya, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5901. (b) Boger, D. L.; Patane, M. A.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8544.

<sup>114</sup> Zhang, J. T.; Zhang, Z. H.; Wang, Y.; Zheng, X. Q.; Wang, Z. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 30, 5112.

<sup>115</sup> Sperotto, E.; Van Klink, G. P. A.; De Vries, J. G.; Koten, G. V. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 9009.

Plusieurs modifications ont été apportées à la réaction d'Ullmann<sup>116</sup> en termes de source de cuivre, du solvant, de choix de base et d'addition d'additif (ligands,...) pour améliorer les transformations réactionnelles. Récemment, de nouvelles approches ont été développées en présence des sels de cuivre dans le cas des organobismuths,<sup>117</sup> des organotrifluoroborates,<sup>118</sup> des acides boroniques<sup>119</sup> et des organostannanes.<sup>120</sup>

La transmétallation de motif stannique en utilisant les sels du cuivre conduit à la formation de liaisons carbone-oxygène et permet ainsi la synthèse des éthers biaryliques<sup>121</sup> (Schéma 81).

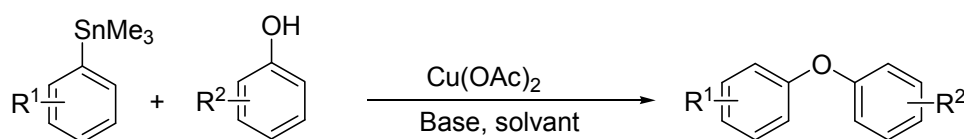


Schéma 81

<sup>116</sup> Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 853.

<sup>117</sup> (a) Lindley, J. *Tetrahedron*. **1984**, 40, 1433. (b) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5400. (c) Frlan, R.; Kikelj, D. *Synthesis*. **2006**, 14, 2271. (d) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428. (e) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.

<sup>118</sup> Vakalopoulos, A.; Kavazoudi, X.; Schoof, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8607.

<sup>119</sup> (a) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1381. (b) Mitchell, T. A.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18057.

<sup>120</sup> David, S.; Thieffry, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5063. (b) Finet, J. P.; Fedorov, A. Y.; Combes, S.; Boyer, G. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 597.

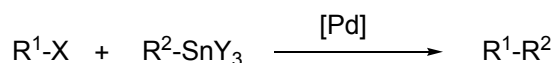
<sup>121</sup> Vakalopoulos, A.; Kavazoudi, X.; Schoof, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8607.



## Chapitre II : Réactivité des vinylétains

### I. Réaction de Stille

La réaction de couplage catalysée par les complexes de palladium impliquant l'utilisation des dérivés stannylés et les réactifs électrophiles est connue sous le nom de couplage de Stille<sup>2</sup> (Schéma 82).



$R^1$  = vinyl, acyl, aryl, allyl

$R^2$  = vinyl, allyl, aryl

Y = alkyl, aryl

X = Br, I, OTf

Schéma 82

Cette réaction a connu par la suite des développements intéressants pour la formation de liaison carbone-carbone. Son mécanisme a suscité de nombreux travaux, notamment ceux de Farina et Cassado,<sup>4</sup> ce qui a permis de mettre en lumière chaque étape individuelle du cycle catalytique. Le mécanisme du couplage de Stille reste globalement fidèle au mécanisme général des réactions de couplages catalysées par les complexes de Pd (0) (Schéma 83).

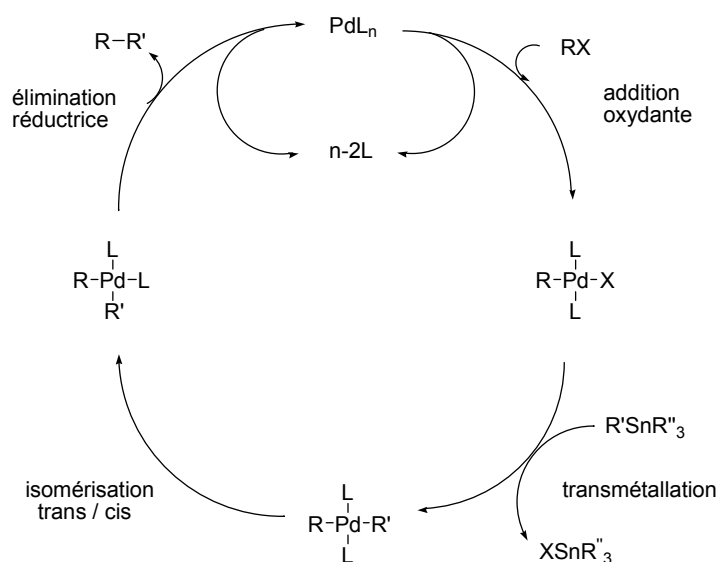


Schéma 83 : Mécanisme de Stille

Dans ce travail nous nous intéresserons uniquement à la réactivité des vinylétains en présence de sels de cuivre en tant que catalyseurs seuls ou co-catalyseurs dans les réactions de couplage.

## II. Réaction de Stille co-catalysée par les sels de cuivre

L'utilisation des sels de cuivre (I) comme co-catalyseur dans la réaction de Stille a été introduite pour la première fois par Liebieskind en 1990.<sup>5</sup>

Les premiers résultats obtenus dans le dioxanne ont montré que le Cu (I) agit comme un suppléant de phosphine dans cette réaction de couplage. Le produit d'addition oxydative de la réaction de Stille est un intermédiaire clé dans la réaction de la transmétallation (Schéma 84).

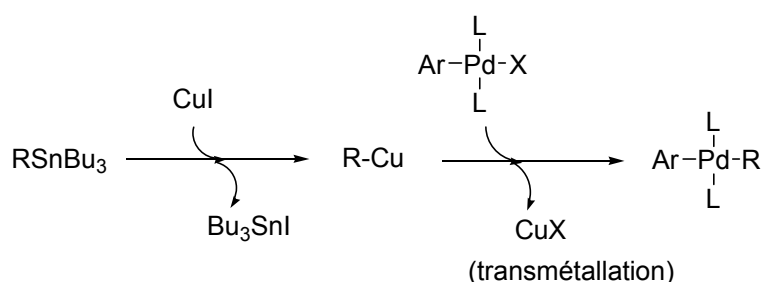


Schéma 84

Il a été montré que dans ces conditions, CuI fournit une accélération de 100 fois en association avec les ligands triphénylphosphine,<sup>4</sup> mais qui est inefficace dans le cas de triphénylarsénique (AsPh<sub>3</sub>), un ligand doté d'un pouvoir donneur faible.

Cependant, en utilisant la NMP comme solvant, un deuxième effet devient important, puisque les aryls et les vinyltributylétains réagissent avec CuI dans la NMP en présence de ligands mous comme AsPh<sub>3</sub> (mais pas avec les donneurs forts comme PPh<sub>3</sub>) pour conduire à un équilibre apparent contenant une espèce organocuvrière (Schéma 85).

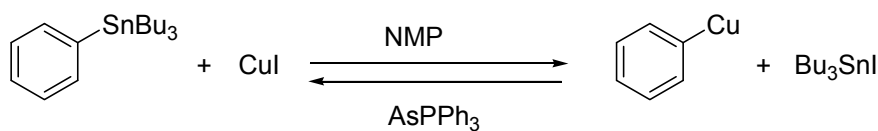


Schéma 85

La formation d'espèce organocuvrière directement à partir des dérivés stanniques a ouvert de nouvelles possibilités dans la chimie de l'étain. Surtout dans le cas de couplage d'organostannanes promus uniquement par les sels de cuivre.

En utilisant les conditions développées par Liebeskind [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/CuI/DMF],<sup>7</sup> Burton a montré qu'il était possible de réaliser le couplage de (*E*) et de (*Z*)-1,2-trifluorovinylstannanes avec des iodures aromatiques ou vinyliques à température ambiante, conduisant ainsi à une variété de 1,2-difluorooléfines-1,2-disubstituées ou aux diènes 1,2,3,4-tétrafluorosubstitués avec de bons rendements<sup>122</sup> (Schéma 86).

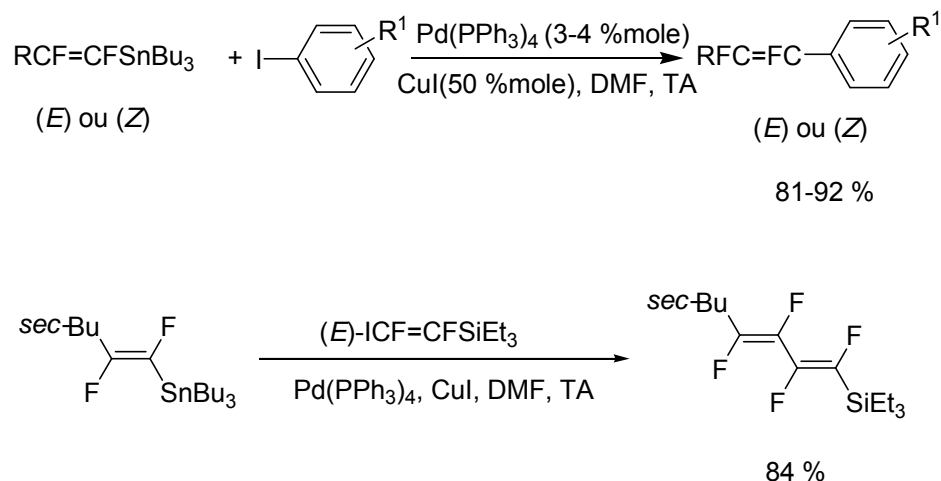


Schéma 86

Les produits de couplage ont été obtenus avec des configurations uniques pour les doubles liaisons.

Dans le même ordre d'idée, Mc Carthy a réalisé le couplage des 1-fluorovinylstannanes avec les chlorures d'acide en présence de triphénylphosphine palladium (0) et d'une quantité catalytique de CuI au reflux dans le THF. Ce couplage réalisé dans des conditions douces permet d'obtenir des cétones α,β-insaturées-α-fluorées avec de bons rendements et avec une conservation totale de la stéréochimie de la double liaison<sup>123</sup> (Schéma 87).

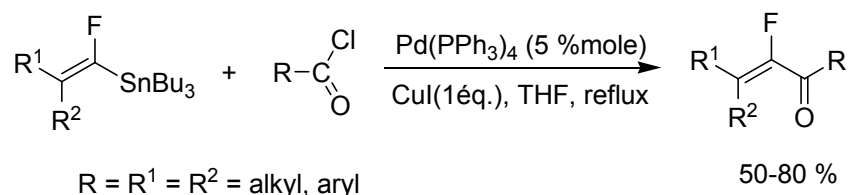


Schéma 87

Corey a développé un nouveau procédé pour le couplage de sulfonates (ou iodures, bromures) perfluoroalkylés avec des vinylstannanes substitués en position Δ dans le

<sup>122</sup> Lu, L.; Burton, D. J. *Tetrahedron Letters*, **1997**, 44, 7673.

<sup>123</sup> Chen, C.; Wilcoxon, K.; Kim, K.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Letters*, **1997**, 44, 7677.

DMSO.<sup>124</sup> Ce protocole est basé sur l'utilisation d'une quantité catalytique de complexe de palladium associée à un large excès de chlorure cuivreux et de chlorure de lithium [ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (10% mole),  $\text{LiCl}$  (6 éq.) et  $\text{CuCl}$  (5 éq.)] et permet d'obtenir des produits de couplage avec de bons rendements (Schéma 88). Cette méthode a été utilisée dans la synthèse énantiosélective d'alkylcarbinols.



Schéma 88

Cette méthode présente l'avantage de réaliser des couplages avec des vinylétains encombrés mais a l'inconvénient d'utiliser un large excès de co-catalyseurs.

Baldwin<sup>125</sup> a montré que la combinaison  $\text{CuI}$  (10 %) et  $\text{CsF}$  (2 éq.) en présence de complexes de palladium constitue un système très efficace pour réaliser le couplage de type Stille entre des halogénures aromatiques avec des vinyl ou des arylstannanes dans le DMF. Ce système permet le couplage des chlorures aromatiques déficitaires en électrons, en revanche les chlorures aromatiques riches en électrons conduisent à des rendements moyens (Schéma 89).

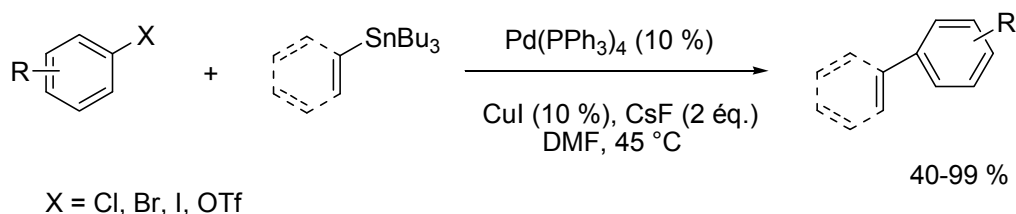


Schéma 89

L'absence du fluorure de césium dans cette réaction de couplage ne permet pas d'obtenir les résultats escomptés.

Dans la continuité de ces travaux concernant la synthèse de molécules fluorées par couplage de type Stille en utilisant les conditions de Liebeskind, Burton<sup>126</sup> a montré que les acrylates stannanes peuvent être couplés avec différents halogénures aromatiques ou vinyliques en présence d'une quantité catalytique de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5% mole) et de  $\text{CuI}$  (50% mole) pour

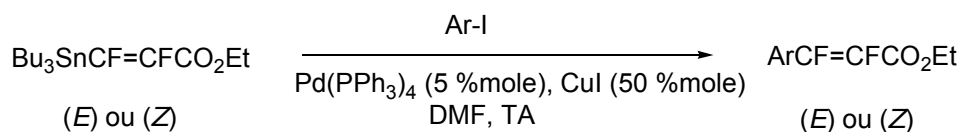
<sup>124</sup> Han, X.; Stoltz, B.M.; Corey, E. **1999**, 121, 7600.

<sup>125</sup> Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1132.

<sup>126</sup> Wang, Y.; Lu, L.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10743.

engendrer la formation d'une nouvelle famille d'acrylates porteuse de deux atomes de fluor en position 2 et 3 et d'un substituant aryle ou hétéroaryle en position 3 <sup>127</sup> (Schéma 90).

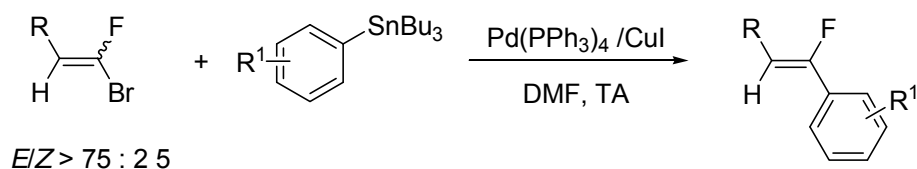
Cette stratégie de synthèse est totalement stéréospécifique.



69-94 %

Schéma 90

Dans le but de synthétiser une variété de (Z)- $\alpha$ -fluorostilbènes, Burton a décrit le couplage d'arylstannanes avec le 1-bromo-1-fluoroalcène ( $E/Z > 75/25$ ) dans le DMF à température ambiante en utilisant les conditions de Libieskind.<sup>126</sup> Les isomères (Z)-1-fluorostilbènes ont été isolés avec des rendements allant de 36 à 73 % (Schéma 91).



R = aryl  
R<sup>1</sup> = H, F

Schéma 91

Récemment, des synthèses stéréosélectives de (Z)-2-éthoxycarbonyl-1-en-3-yne (ou 1,3-diènes) ont été développées selon une réaction de type tandem impliquant une réaction d'hydrostannylation suivie d'un couplage de type Stille avec les bromoalcynes. En effet, l'hydrostannylation des dérivés de propiolate d'éthyle par l'hydruure de tributylétain en présence Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> dans le benzène suivie de l'addition *in-situ* d'une quantité catalytique de CuI (10 à 20% mole) et de bromoalcyne (1 éq.) permet d'obtenir des ényne fonctionnalisées avec de bons rendements et d'une manière totalement stéréosélective<sup>128</sup> (Schéma 92).

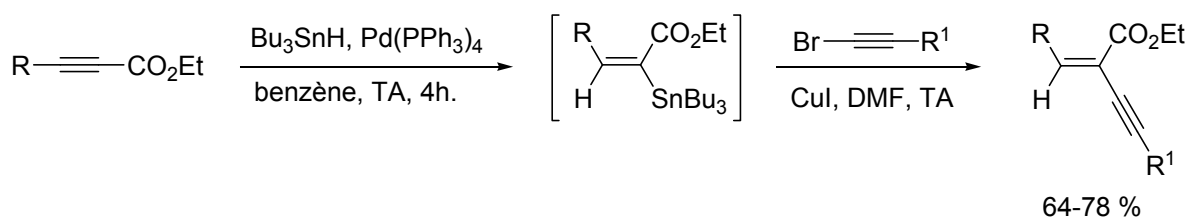


Schéma 92

<sup>127</sup> Xu, J.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3743.

<sup>128</sup> Cai, M.; Fang, X.; Dai, R.; Zha, L. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, 23, 229.

### III. Réactivité cupro-catalysée des vinylétains en l'absence de complexes sels de palladium

Très peu de travaux ont été développés pour la réactivité des vinyltributylétains en l'absence de complexes de palladium. Récemment, Burton<sup>129</sup> ont montré qu'il était possible de coupler des chlorures d'acide avec l'acrylate d'éthyle substitué par un motif stannique en position 3 et deux atomes de fluor en position 1 et 2 en présence uniquement d'une quantité catalytique de CuI (10% mole) dans le DMF. Cette réaction de couplage cupro-catalysée conduit stéréospécifiquement aux (2Z)-2,3-difluoro-4-oxobut-2-énoate d'éthyle avec de bons rendements (Schéma 93).

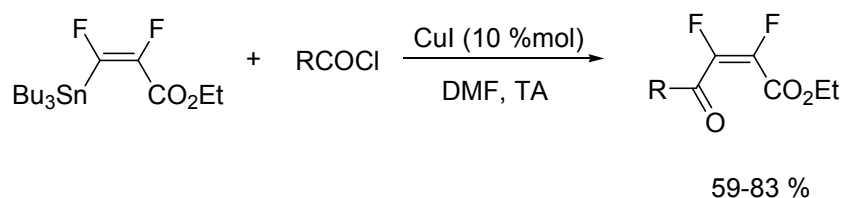


Schéma 93

Dans ce travail, Burton a montré qu'il était possible de mettre en évidence par RMN du fluor 19 la formation de vinylcuivre formé par transmétallation en utilisant une quantité stoechiométrique de CuI (Schéma 94).

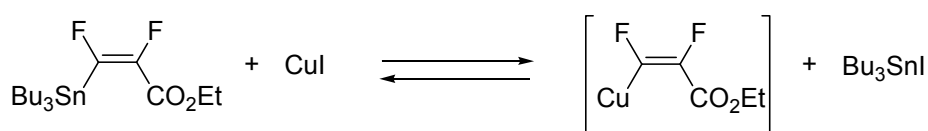


Schéma 94

<sup>129</sup> Wang, Y.; Burton, D. J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1109.

# Chapitre III : Réactivité cupro-catalysée des vinylétains

## (Z)-2 $\beta$ et (Z)-2 $\alpha$ en l'absence de complexes de palladium

### I. Acquis du laboratoire

Depuis quelques années, nous nous intéressons au laboratoire à la synthèse et à la réactivité du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **1**. Ce synthon très électrophile a été mis en évidence dans plusieurs types de réaction conduisant ainsi à des oléfines trifluorométhylées fonctionnalisées (Schéma 95).<sup>79</sup>

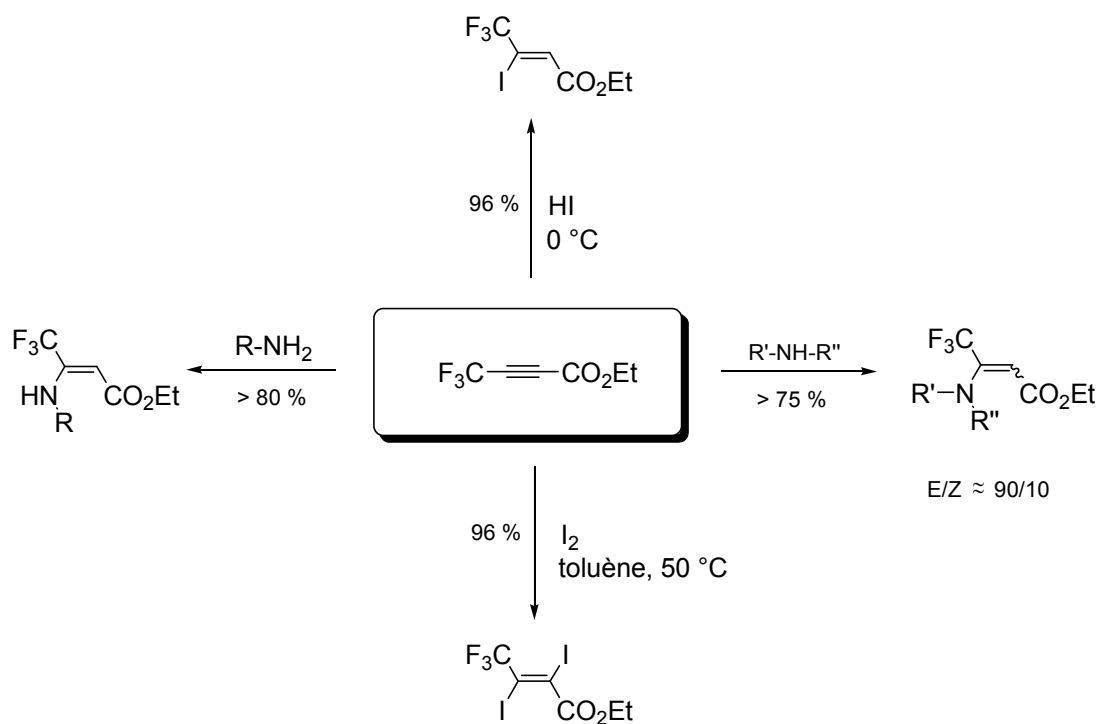


Schéma 95

Le produit  $\beta$ -iodé- $\alpha,\beta$ -insaturé obtenu par simple addition d'acide iodhydrique a été à son tour soumis à plusieurs types de réactions de couplage palladié pour engendrer une variété de structures polyéniques fonctionnalisées porteuses d'un groupement trifluorométhyle (Schéma 96).<sup>130</sup>

<sup>130</sup> Prié, G.; Thibonnet, J.; Abarbri, M.; Duchène, A.; Parrain, J. L. *Synlett* **1998**, 839.

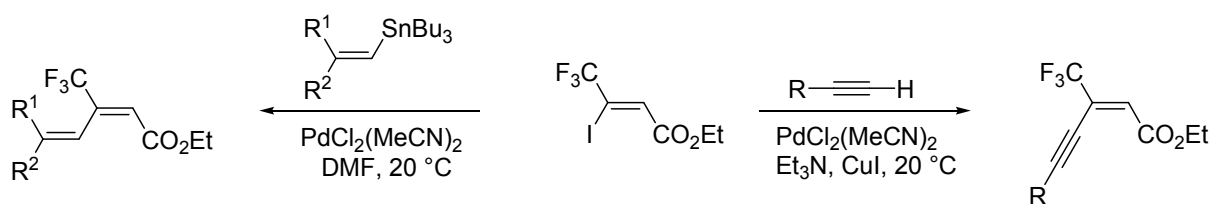


Schéma 96

Dans la continuité de ces travaux et dans le but d'élargir le pannel des structures trifluorométhylées, avec des approches plus économique, nous nous sommes intéressé à la réactivité de **(Z)-2β** et **(Z)-2α** dont la synthèse a été décrite précédemment (Partie II, Chapitre II).

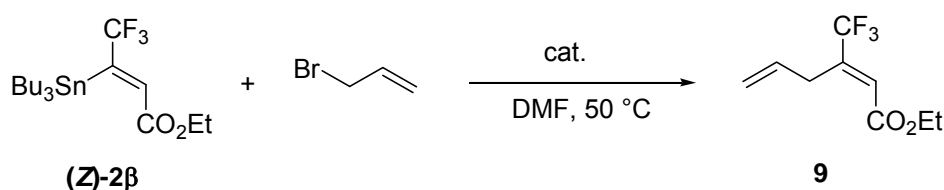
## II. Réactivité cupro-catalysée des vinylétains **(Z)-2β** et **(Z)-2α**

Au vu des rappels bibliographiques sur la réactivité des vinylétains, un seul article traite de la réactivité des vinylétains en présence uniquement des sels de cuivre (I) (Partie III, Chapitre II).<sup>128</sup>

Dans tout les autres cas, la réactivité des vinylétains a été mise en évidence dans les réactions de couplage en présence de complexes de palladium (couplage de type Stille) ou en présence des complexes de paladium et des sels de cuivres comme co-catalyseurs (condition de Liebieskind). Il nous a donc apparu opportun d'étudier la réactivité des vinylétains **(Z)-2β** et **(Z)-2α** dans les différentes conditions en utilisant différents substrats électrophiles (halogénures d'allyliques, d'aryliques, d'alcyntyles,...) et d'évaluer les limites de cette réactivité.

### II.1 Réactivité cupro-catalysées des vinylétains **(Z)-2β** en présence des bromures allyliques.

Afin d'optimiser les conditions expérimentales dans le cas de couplage des vinylétains **(Z)-2β** et **(Z)-2α** avec les bromures allyliques, nous avons décidé d'étudier cette réactivité en opposant le bromure d'allyle au vinylétains **(Z)-2β** en présence de différents catalyseurs (Schéma 97).





**Tableau 12 : couplage du (Z)-2 $\beta$  avec le bromure d'allyle en fonction du catalyseur.**

Entrée	Catalyseur	Rdt (%)
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5 %)	0
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5 %)/CuI (10 %)	60
3	CuI (10 %)	92
4	CuI (100 %)	55
5	Sans	0

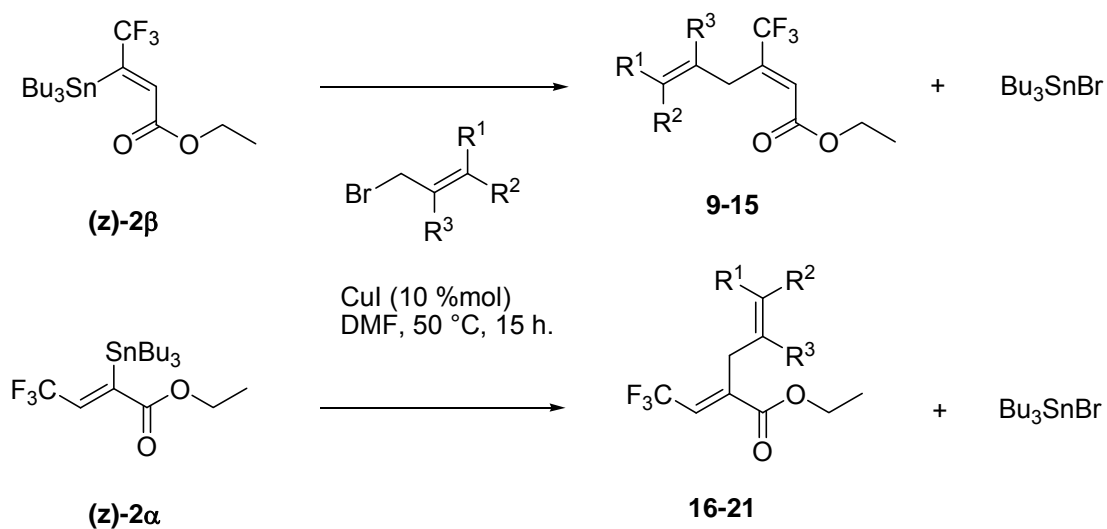
Le Tableau 12 montre que dans les conditions de Stille [présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> seul entrée 1, Tableau 12], aucune réaction de couplage de (Z)-2 $\beta$  avec le bromure d'allyle n'a été observée, seul le produit de départ (Z)-2 $\beta$  est récupéré en fin de réaction. En utilisant les conditions de Libieskind (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/CuI) un rendement modéré de 60 % de produit d'allylation a été obtenu (Entrée 2, Tableau 12).

En revanche et sur la base de réaction de transmétallation étain/cuivre,<sup>131,131</sup> l'utilisation d'une quantité catalytique de CuI (10 %) permet d'effectuer ce couplage avec un rendement de 92 % après 15 heures d'agitation à 50 °C. L'utilisation d'une température ambiante pour cette réaction, entraîne un très faible taux de conversion. L'utilisation d'une quantité stoechiométrique de CuI, se traduit par une chute de rendement (55 %, Entrée 4, Tableau 12), alors qu'en absence de CuI aucune trace de produit **9** n'est observé. Le produit de départ est intégralement récupéré (Entrée 5, Tableau 12).

L'utilisation de CuBr à la place de CuI comme catalyseur conduit à des résultats similaires. Notons aussi que dans les mêmes conditions, les mêmes résultats ont été obtenus dans le cas de vinylétain (Z)-2 $\alpha$ . Afin d'étudier l'ampleur et les limites de cette réaction d'allylation cupro-catalysée, nous avons soumis les vinylétains (Z)-2 $\beta$  et (Z)-2 $\alpha$  à une variété

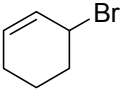
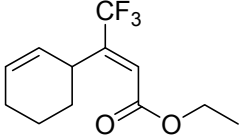
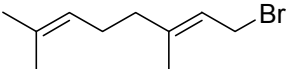
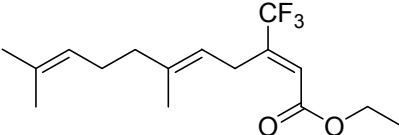
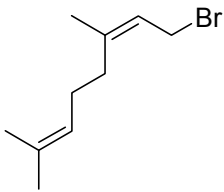
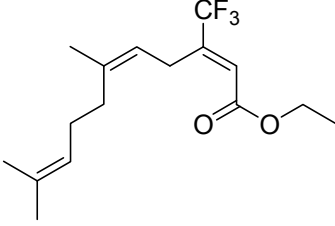
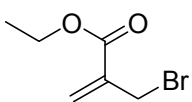
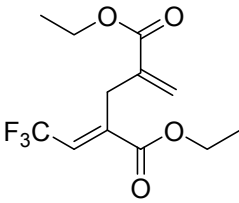
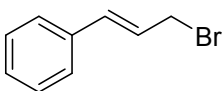
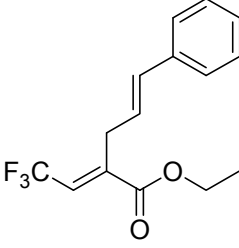
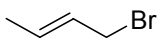
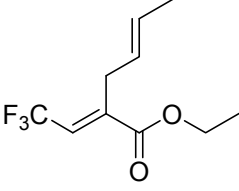
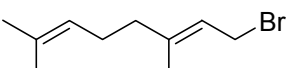
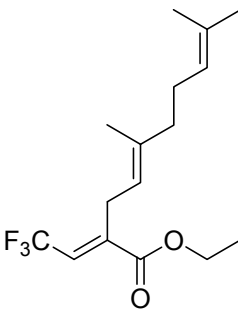
<sup>131</sup> a) Cai, M.; Chen G.; Hao W.; *Synthesis* **2007**, 1197. b) Piers, E.; Yee, J. G. K.; Gladstone, P. L.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 481. c) Piers, E.; McEachern, E. J.; Burns, P. A.; *Tetrahedron* **2000**, 56, 2753. d) Piers, E.; Yee, J. G. K.; Gladstone, P. L.; McEachern, E. J.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 10609. e) Piers, E.; Romero, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1215.

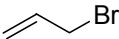
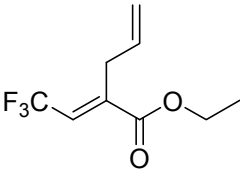
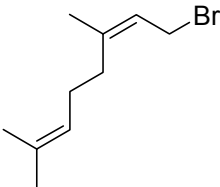
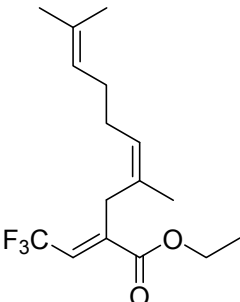
de bromures d'allyliques, et les résultats sont regroupés dans le Tableau 13 et le Schéma 98 ci-dessous :



**Tableau 13 : Allylation cupro-catalysée du (Z)-2β et du (Z)-2α**

Entrée	Bromure allylique	Produit	N°	Rdt (%)
1			9	92
2			10	91
3			11	68
4			12	75*

5			13	66
6			14	77
7			15	61
8			16	84
9			17	85
10			18	74
11			19	73

12			20	70
13			21	56

\* isomères (12E/12Z = 70/30)

L'examen de ce tableau montre que les vinylétains (**(Z)**-**2β** et (**(Z)**-**2α** réagissent dans des conditions douces avec différents bromures allyliques pour conduire à des produits d'allylation avec d'excellents rendements (Entrées 1-13, Tableau 13). Ce couplage se produit avec rétention de configuration des doubles liaisons C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> de composé **2** et des bromures de départ.

Ces résultats indiquent que la formation de l'intermédiaire cuivreux présumé après transmétallation Sn/Cu a une configuration stable et réagit stéréosélectivement avec les différents bromures d'allyliques.

Les (**(Z)**-**2β** et (**(Z)**-**2α** réagissent avec le bromure de crotyle, dans des conditions similaires, sans transposition allylique (Entrées 12 et 18, Tableau 13). La configuration du réactif de départ est conservée.

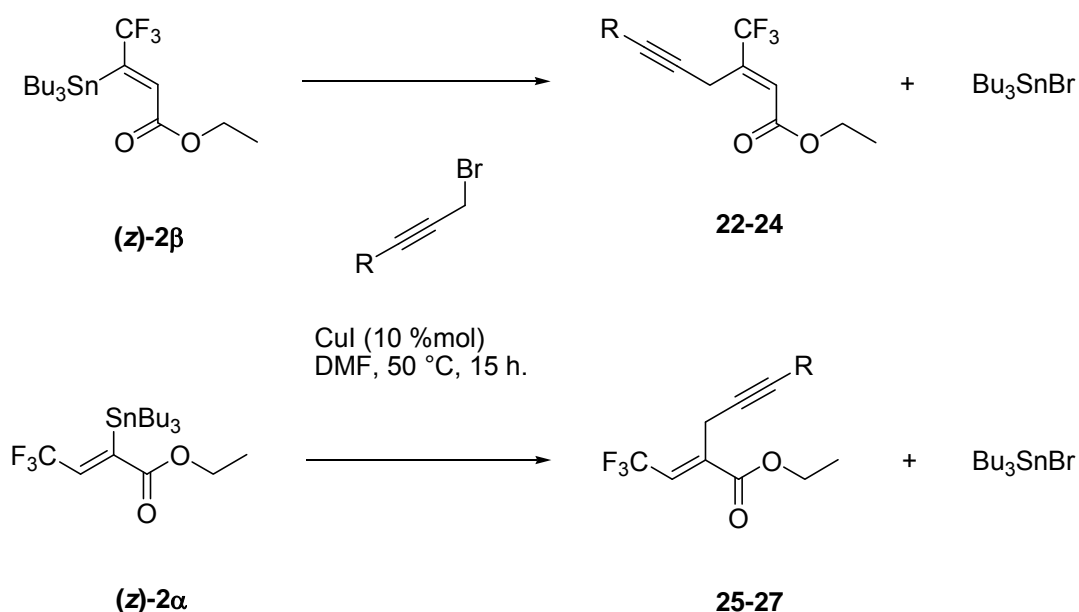
Notons aussi que le bromure de géranyle et de néryle réagissent également avec les vinylétains (**(Z)**-**2β** et (**(Z)**-**2α** conduisant à des trifluorotriènes 14, 15, 19 et 21 avec de bons rendements et avec une rétention des configurations oléfiniques (Entrées 6, 7, 11 et 13, Tableau 13) fournissant ainsi une nouvelle entrée, efficace à cette importante classe de composés.

Dans tous les cas, aucun produit d'homocouplage (formation de diènes) n'a été observé dans les conditions utilisées.

Pour étudier la portée et les limites de cette réaction cupro-catalysée, notre attention a été dirigée par la suite vers le couplage de (**(Z)**-**2β** et (**(Z)**-**2α** avec des bromures propargyliques.

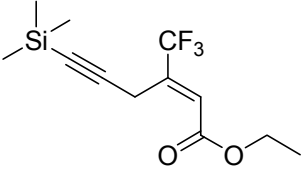
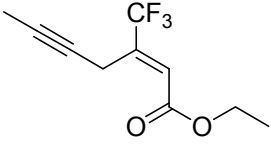
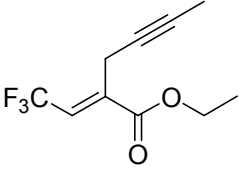
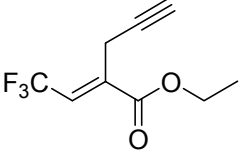
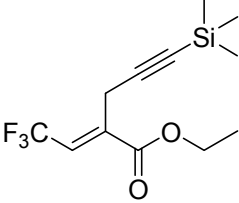
## II. 2. Couplage cupro-catalysé du (Z)-2β et du (Z)-2α avec des bromures propargyliques.

Nous avons réalisé le couplage **(Z)-2β** et **(Z)-2α** avec les bromures de propargyles dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. En effet, les composés **(Z)-2β** et **(Z)-2α** ont été opposés aux bromures en présence d'une quantité catalytique de CuI (10% mole) dans le DMF à 50 °C pour conduire à des produits de propargylation avec de bons rendements et avec une configuration *E* de la double liaison (Schéma 99). Ce qui démontre à nouveau que la réaction de couplage catalysée par le cuivre (I) s'est produite avec rétention de configuration. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 14 ci-dessous :



**Tableau 14 : Couplage cupro-catalysée du (Z)-2β et du (Z)-2α avec des bromures propargyliques.**

Entrée	R	Produit	N°	Rdt (%)
1	H		22	63

2	SiMe <sub>3</sub>		23	64
3	Me		24	62
4	Me		25	78
5	H		26	67
6	SiMe <sub>3</sub>		27	57

Le Tableau 14 montre que des bromures substitués ou non en position terminale ont été couplés et conduisent aux produits attendus (Entrées 1-6, Tableau 14) avec de bons rendements.

On note une tolérance *vis-à-vis* du groupement triméthylsilyle lors de l'utilisation de bromure propargylique substitué en position terminal par un groupement triméthylsilyle (Entrée 6, Tableau 14). Aucun produit allénique ou d'homocouplage n'a été observé.

Au jour d'aujourd'hui, aucune réaction de couplage de vinylétains avec des bromures propargyliques n'a été décrite dans la littérature.

### II.3. Réactivité cupro-catalysée du (Z)-2β avec les chlorures d'acide.

Généralement la réactivité des vinylétains avec les chlorures d'acide a lieu en présence des complexes de palladium. A ce jour, une seule référence de la littérature décrit le couplage

des vinylétains avec les chlorures d'acide en présence d'une quantité catalytique de CuI et en absence des complexes de palladium.<sup>129</sup>

Dans notre cas nous avons soumis le composé **(Z)-2β** au couplage cupro-catalysé avec une variété de chlorures d'acide (Schéma 100).

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 15 ci-dessous :

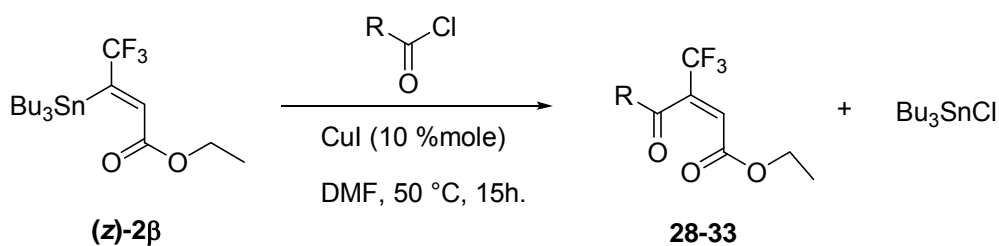


Schéma 100

**Tableau 15 : Couplage cupro-catalysé du (Z)-2β avec les chlorures d'acide.**

Entrée	Chlorure d'acide	Produit	N°	Rdt (%)
1			28	71
2			29	72
3			30	86
4			31	86

5			32	69
6			33	72

Ce tableau montre que le couplage cupro-catalysé (**(Z)**-**2β**) avec des chlorures d'acides conduit à des acrylates d'éthyles substitués par une fonction cétone en position 3. Ces 4-oxo-2-énoate d'éthyle sont obtenus avec de bons rendements et avec une stéréochimie bien définie.

Des chlorures d'acide aliphatiques (Entrées 4 et 5, Tableau 15), aromatiques (Entrées 1 et 6, Tableau 15) et  $\alpha,\beta$ -insaturés (Entrées 2 et 3, Tableau 15) ont été utilisés et conduisent à des résultats sans différences significatives. Les produits obtenues sont des diénophiles très appauvris en électrons et peuvent être utilisés dans des réactions de Diels-Alder inverse.

#### II.4. Couplage cupro-catalysé du (**(Z)**-**2β** avec des bromures benzyliques.

Peu de travaux traitant de couplage de bromures de benzyle avec les vinylétains sont décrits dans la littérature.<sup>132</sup> Tous ces couplages des vinylétains avec des bromures benzyliques repose sur l'utilisation de complexe de palladium. Takeda<sup>133</sup> a montré que l'utilisation des conditions de Liebeskind modifiées [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4% mole)/CuI (100% mole)] permet, de réaliser avec succès le couplage des vinylétains activés avec des bromures (Schéma 101).

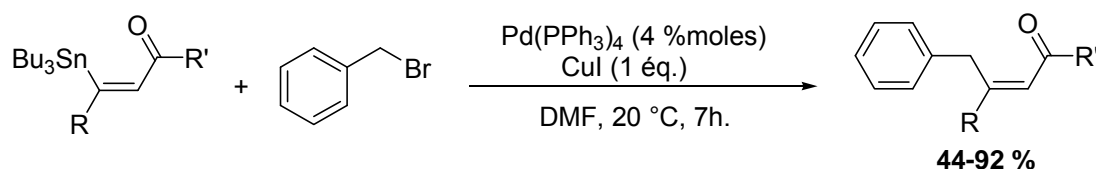


Schéma 101

<sup>132</sup> Crawford, C. M.; Burling, S.; Fairlamb, I. J. S.; Taylor, R. J. K.; Whitwood, A. C. *Chem. Commun.*, **2003**, 2194.

<sup>133</sup> Takeda, T.; Kabasawa, Y.; Fujiwara, T. *Tetrahedron* **1995**, *9*, 2515.



Cette méthode en plus d'utilisation des sels de palladium, nécessite l'emploi d'un équivalent de co-catalyseur CuI.

Taylor a montré par la suite que l'utilisation d'un complexe de palladium bien choisi comme  $[\text{Pd}(\text{NCOC}_2\text{H}_4\text{CO})(\text{PPh}_3)_2\text{Br}]$  permet de réaliser, avec de très bons rendements, le couplage de  $\beta$ -stannylacrylate avec le bromure de benzyle (Schéma 102).<sup>134</sup>

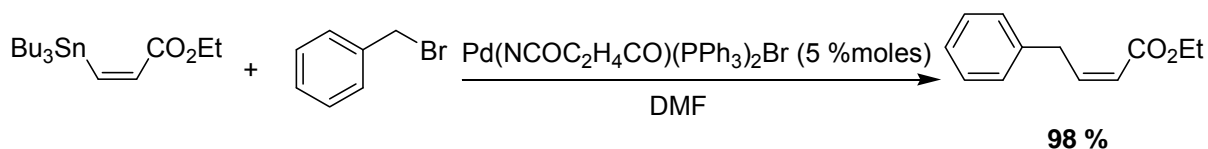


Schéma 102

Ce couplage a lieu sans isomérisation de la double liaison mais a l'inconvénient de se réaliser qu'avec un catalyseur bien spécifique.

Dans notre cas, nous décrivons pour la première fois le couplage de vinylétains (**(Z)-2β**) avec différents bromures en présence d'une quantité catalytique de CuI et en absence de complexe de palladium (Schéma 103).

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 14 ci-dessous :

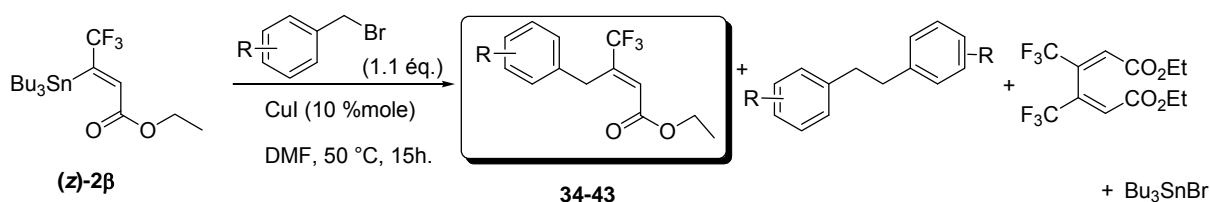
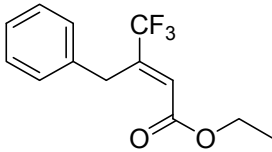
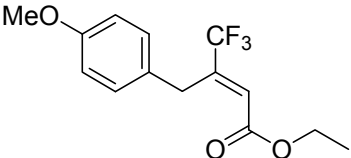
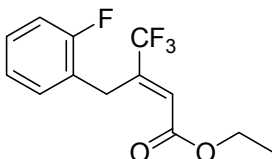
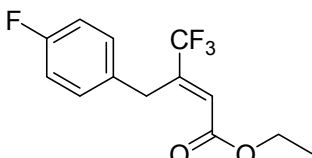
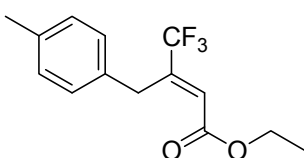
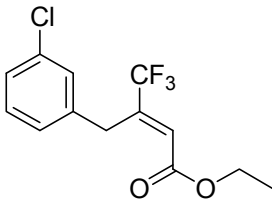
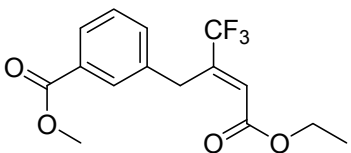
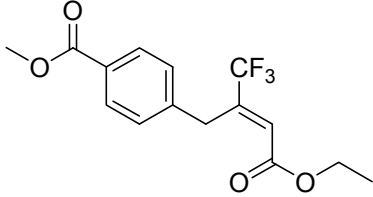
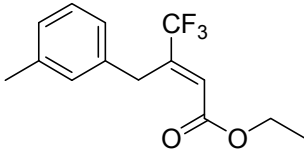
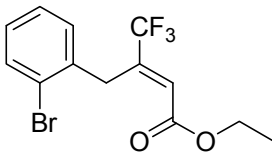


Schéma 103

<sup>134</sup> Serrano, J. L.; Fairlamb, I. J. S.; Sanchez, G.; Garcia, L.; Pérez, J.; Vives, J.; Lopez, G.; Crawforth, C. M.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2706.

**Tableau 16 : Couplage du (Z)-2 $\beta$  avec des bromures benzyliques**

Entrée	R	Produit	N°	Rdt (%)
1	H		34	15
2	<i>p</i> -MeO		35	21
3	<i>o</i> -F		36	8
4	<i>p</i> -F		37	8
5	<i>p</i> -Me		38	11
6	<i>m</i> -Cl		39	3
7	<i>m</i> -CO <sub>2</sub> Me		40	13

8	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> Me		41	20
9	<i>m</i> -Me		42	14
10	<i>o</i> -Br		43	23

Le tableau montre qu'une variété de bromures benzyliques ont été couplés avec le vinylétain (**Z**)-**2β** en présence d'une quantité catalytique de CuI (10% mole) conduit aux produits de benzylation avec des rendements faibles. L'utilisation d'une quantité stoechiométrique de CuI n'a pas permis d'améliorer les rendements de réactions.

Une quantité non négligeable correspondant à la dimérisation de dérivé benzylé a été observée ainsi que du produit d'homocouplage du vinylétain (**Z**)-**2β**. La nature de substituant sur le noyau aromatique n'apporte pas de modifications majeurs au rendement de la réaction de couplage.

Des travaux supplémentaires sont envisagés au laboratoire pour améliorer les rendements de ces réactions de couplage.

## II.5. Réactivité cupro-catalysée du vinylétain (**Z**)-**2β** avec des iodures aromatiques.

Comme nous l'avons signalé dans la partie bibliographique (Partie III, Chapitre II), d'une façon générale, la réactivité des vinylétains avec des iodures aromatiques est réalisée soit en présence de complexes de palladium seuls<sup>2,4</sup> ou de complexes de palladium associés à un co-catalyseur.<sup>120,124,125,133</sup> Aucune réactivité de vinylétains avec les halogénures aromatiques en absence de palladium n'a été mentionnée dans la littérature.

Au vu de ces résultats, nous avons opposé le vinylétain **(Z)-2β** aux différents iodures aromatiques en présence d'une quantité catalytique d'iodure cuivreux (10% mole) dans le DMF (Schéma 104).

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 17 ci-dessous :

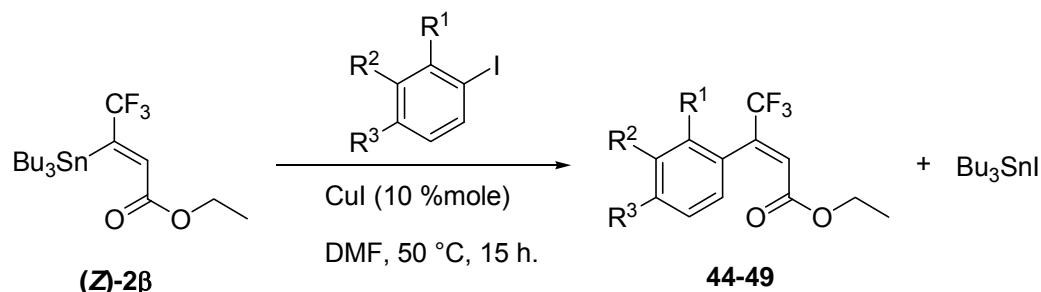
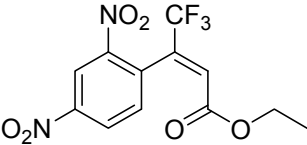
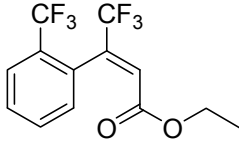
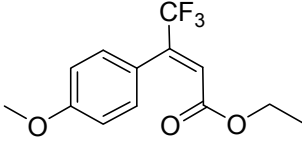


Schéma 104

**Tableau 17 : Couplage du (Z)-2β avec des iodures aromatiques**

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Produit	N°	Rdt (%)
1	NO <sub>2</sub>	H	H		44	51
2	CO <sub>2</sub> Me	H	H		45	32
3	CO <sub>2</sub> Et	H	H		46	29
4	H	CN	H		47	21

5	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>		48	63
6	CF <sub>3</sub>	H	H		49	42
7	<i>p</i> -OMe	H	H			0

---

Comme le montre le Tableau 17, le couplage **(Z)-2β** avec différents iodures aromatiques a lieu avec des rendements acceptables et permet d'introduire un noyau aromatique diversement substitué en position 3. Des noyaux aromatiques substitués par des groupements électroattracteurs (NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>Et) ont été utilisés avec succès (Entrées 1-6, Tableau 17). En revanche, l'utilisation d'un noyau aromatique substitué par un groupement électrodonneur tel que le groupement méthoxy, ne permet pas d'obtenir le produit désiré (Entrée 7, Tableau 17). Seul le produit de départ et des résidus stanniques ont été récupérés. Des essais supplémentaires de couplage en modifiant les conditions expérimentales peuvent être envisagés pour mieux comprendre les limites de cette réaction.

Aucune réactivité de vinylétains avec les halogénures aromatiques en absence de palladium n'a été mentionnée dans la littérature.

## II.6 Couplage cupro-catalysé du **(Z)-2β** avec des bromoalcynes.

La réactivité de vinylétains **(Z)-2β** a été testé dans les mêmes conditions décrites précédemment. En effet, le couplage de **(Z)-2β** avec des bromoalcynes en présence d'une quantité catalytique de CuI (10% mole), permet d'obtenir des structures énynoates avec de bons rendements et avec rétention totale de la configuration de la double liaison de vinylétain de départ (Schéma 105, Tableau 18).

Notons que le couplage cupro-catalysé des vinylétains avec des bromures acétyléniques n'a jamais été effectué dans la littérature.

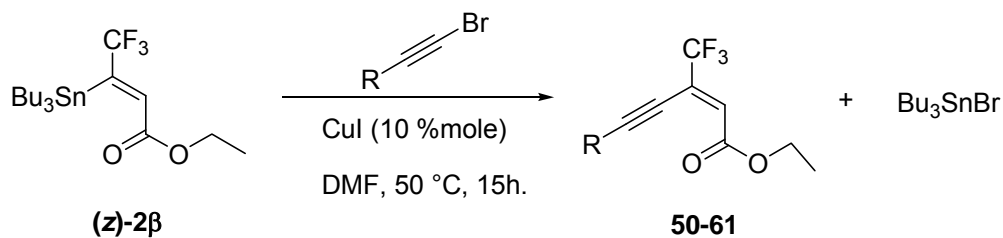


Schéma 105

**Tableau 18 : Couplage de (Z)-2β avec les bromoalcynes.**

Entrée	Bromoalkyne	Produit	N°	Rdt (%)
1			50	81
2			51	77
3			52	73
4			53	89
5			54	64

6			55	79
7			56	78
8			57	68
9			58	83
10			59	51
11			60	78*
12			61	58**
13		nd***	0	

\*Rendement global des isomères 60E/60Z avec un ratio 70/30, \*\*Utilisation du vinylétain (Z)- 2a, \*\*\* non déterminé

Comme le montre le Tableau 18, ce couplage nous a permis de transférer une chaîne carbonée porteuse d'une fonction alcyne diversement substituée. Des structures énynoates protégées porteuses d'un groupement trifluorométhyle ont pu être préparées avec de bons rendements (Entrées 4 et 7, Tableau 18), montrant la grande tolérance de la méthode vis-à-vis de la fonction acétal. De même, un motif propiolate a été introduit en position 3 avec un rendement de 73 % sans que la fonction ester ne soit affectée (Entrée 3, Tableau 18). Des alcynes aromatiques (Entrées 1, 2 et 10, Tableau 18) et hétéroaromatiques (Entrées 5 et 7, Tableau 18) ont été transférés avec succès. Notons aussi que le couplage cupro-catalysé du vinylétain **(Z)-2a** avec le bromure d'octyne a été effectué avec un rendement de 61 % et avec la conservation de la stéréochimie de la double liaison de départ (Entrée 12, Tableau 18).

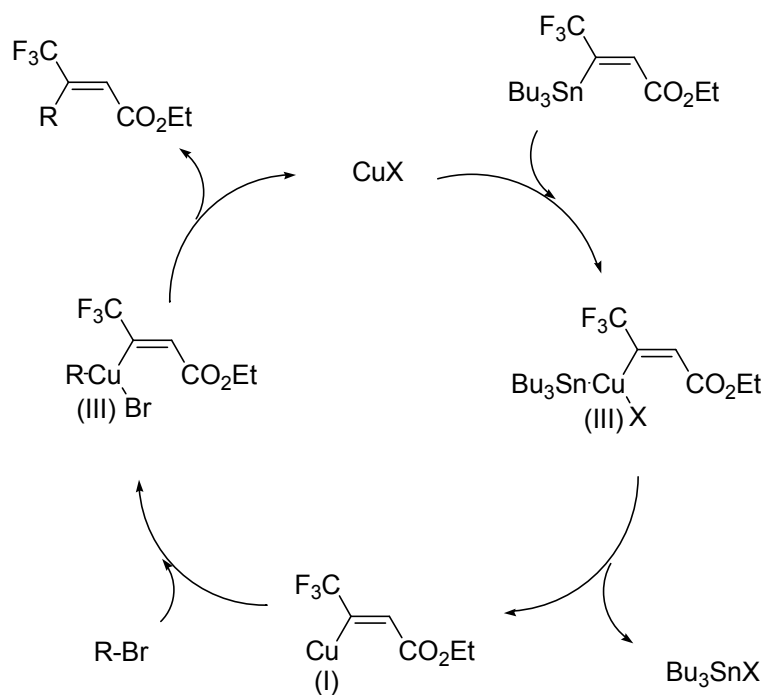
Malheureusement, le couplage du bromure de triméthylsilylacétylène avec le vinylétain **(Z)-2b** n'a pas permis d'isoler le produit désiré. Une dégradation de produit de la réaction a été observée au bout de quelques minutes (Entrée 13, Tableau 18).

Le potentiel synthétique des produits obtenus (Entrées 1-12, Tableau 18) est intéressant ; des réactions de cyclisation peuvent être envisagées pour accéder à des hétérocycles insaturés trifluorométhylés.

## II.7 Mécanisme

Le mécanisme supposé pour ce couplage cupro-catalysé des vinylétains **(Z)-2b** et **(Z)-2a** avec les différents bromures est représenté dans le Schéma 106 ci-dessous :





R = allyl, propargyl, benzyl, aryl, vinyl.

Schéma 106

Dans ce mécanisme on assiste à une transmétallation de vinylétain avec l'iodure cuivreux conduisant à une espèce vinylcuivre stable. Cette espèce intermédiaire réagit avec un bromure d'allyl (ou propargyl, benzyl,...) pour générer un cuivre (III) intermédiaire. Après une élimination réductrice, on assiste à la formation de produit attendu et la régénération de l'espèce active Cu (I).

# Chapitre IV : Réactivité de dérivés indolique sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

## I. Addition de dérivés indolique sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

Les additions de Michael promu par la présence d'acides de Lewis ou de catalyseurs pour la formation de liaisons C-C a attiré l'attention de plusieurs chimistes organiciens.<sup>135,136,137,138</sup>

Le développement de cette réaction dans le cas des indoles et des dérivés a reçu une attention particulière.<sup>139,140</sup> La régiosélectivité de cette reaction occupe une place importante lors de l'alkylation d'indoles. Marcantoni a montré que l'utilisation d'une combinaison composée de chlorure de cérium heptahydraté et d'iodure de sodium supporté par silice permet de catalyser l'alkylation régiosélective des indoles en présence des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées (Schéma 107).<sup>135</sup>

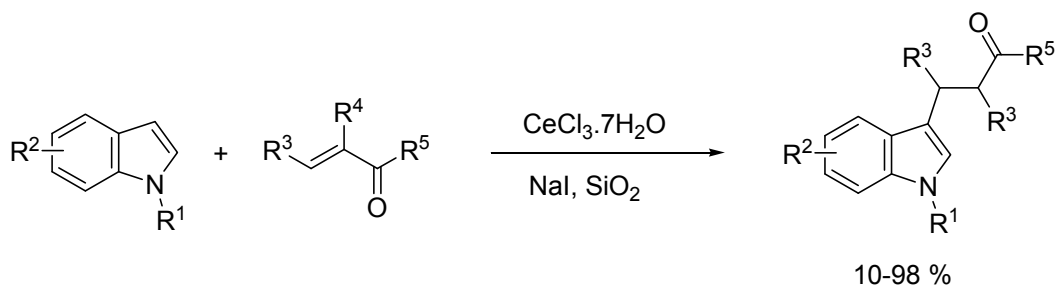


Schéma 107

Cette réaction permet d'introduire un motif alkyle fonctionnel en position 3. L'utilisation d'indole substitué en position 3, conduit à des produits d'addition de Michael avec de très faibles rendements ( $< 10\%$ ). Cette réaction d'alkylation de type Michael des dérivés indoliques a été aussi développée en présences des sels d'or comme catalyseurs. En

<sup>135</sup> Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem* **2003**, 68, 4594.

<sup>136</sup> Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 695. (b) Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.

<sup>137</sup> Anastas, P.; Warner J. C. *In green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford, UK, **1998**.

<sup>138</sup> (a) Mori, Y.; Kakumoto, K.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3107. (b) Manabe, K.; Mori, Y.; Wekabayashi, T.; Nagayama, S.; Kobayashi, S. *J. Am Chem. Soc.* **2000**, 122, 7202.

<sup>139</sup> Azzizi, N.; Arynasab, F.; Saidi, R.M. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 4275.

<sup>140</sup> Lu, S. F.; Du, D. M. *J. Org. Lett.*, **2006**, Vol 8.

effet, il a été montré que l'utilisation d'or (III) comme catalyseur, permet d'effectuer des réactions d'alkylation sur les systèmes déficitaires en électrons avec de bons rendements.<sup>141</sup> (Schéma 108).

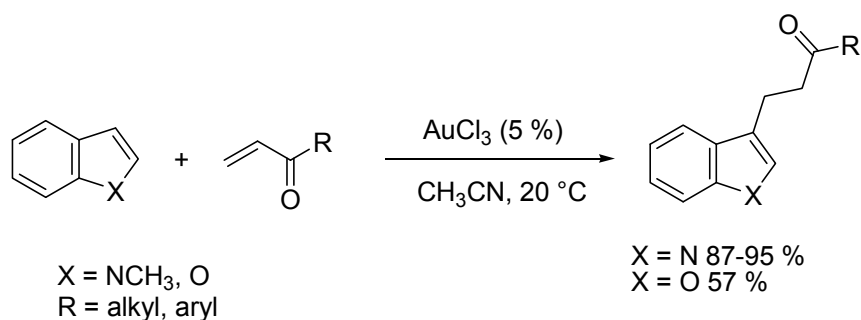


Schéma 108

Dans les mêmes conditions, l'utilisation de dérivés propiolate au lieu des énonnes se traduit par une double alkylation (Schéma 109)

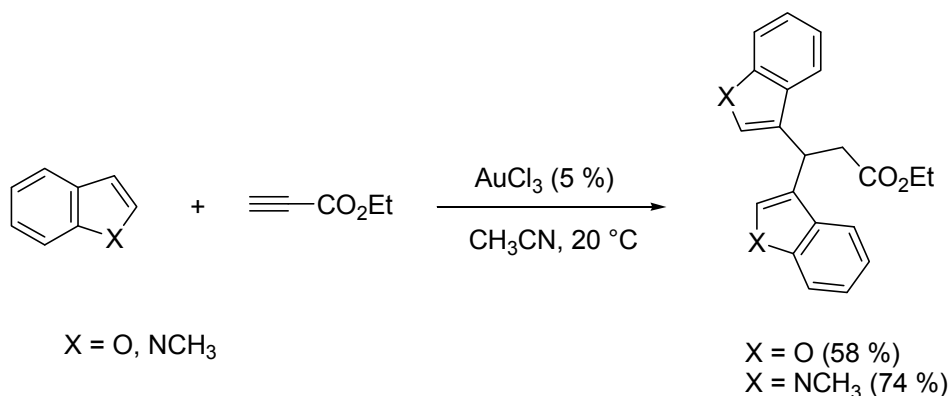


Schéma 109

Dans notre cas, nous avons testé la réactivité de dérivés indoliques vis-à-vis du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **1** sans catalyseur ou additif. En effet, la condensation de dérivés indoliques avec le composé fluoré **1** dans le DMF à 70 °C permet de réaliser cette alkylation de type Michael d'une manière totalement régiosélective (Schéma 110, Tableau 19).

Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 19 ci-dessous :

<sup>141</sup> Li, Z.; Shi, Z.; He, C. *J. Org Chem.* **2005**, 690, 5049.

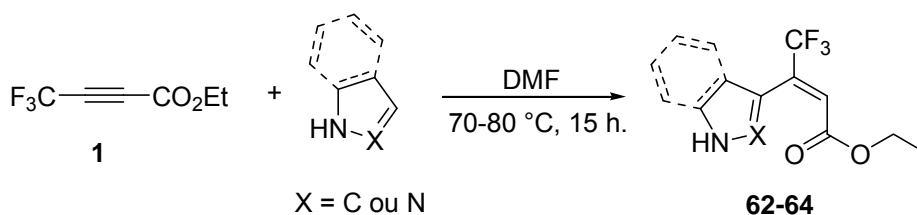


Schéma 110

**Tableau 19 : Addition de dérivés indoliques sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle**

Entrée	X	Produit	N°	Rdt (%)
1	N		62	54
2	C		63	76
3	C		64	52

Comme le montre le Tableau 19, les produits d'addition de Michael ont été obtenus avec de bons rendements. Au contraire des résultats décrits dans la littérature,<sup>140</sup> cette réaction a été effectuée sans protection préalable de l'atome d'azote. Dans tous les cas, seule une monoalkylation s'est produite.

Cette réaction pourra être généralisée à d'autres dérivés indoliques pour synthétiser une large famille d'hétérocycles porteurs d'un motif acrylate trifluorométhylé.

## Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse régio- et stéréosélective des vinylétains porteurs d'une fonction ester et d'un groupement trifluorométhyle et à leurs réactivités.

Dans une première partie, nous avons mis en avant l'importance des molécules fluorées en synthèse organique et les modifications apportées aux structures chimiques par l'introduction d'un atome de fluor ou d'un groupement trifluorométhyle, justifiant ainsi notre intérêt pour la synthèse de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle.

La seconde partie de ce travail nous avons étudié la synthèse régiosélective de vinylétains porteur d'une fonction ester et d'un groupement trifluorométhyle par simple hydrostannation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle. Dans un premier temps nous avons effectué une étude systématique des conditions opératoires d'hydrostannation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **1** en se basant essentiellement sur le choix de solvant et de la température.

Dans un deuxième temps, en choisissant tout simplement la nature du solvant pour effectuer l'hydrostannation de **1**, nous avons réalisé la synthèse stéréo- et régiosélective des vinylétains (**Z**)-**2β** et (**Z**)-**2α** sans addition de catalyseur ou d'amorceur. L'utilisation d'hexane comme solvant nous a permis d'accéder directement au vinylétain β alors que l'utilisation d'un solvant protique polaire comme le méthanol nous a permis d'obtenir exclusivement le régioisomère α. D'autres hydrures, comme l'hydrure de diphénylphosphine ou l'hydrure de triphénylgermane ont été condensés sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle et ont conduit à des résultats similaires.

Dans une troisième dernière partie, nous nous sommes intéressés à la réactivité des vinylétains (**Z**)-**2β** et (**Z**)-**2α** synthétisés sans l'utilisation de complexes de palladium ou d'additifs. Nous avons donc montré que l'utilisation seule des sels de cuivre (I) permet de réaliser des couplages avec différents substrats électrophiles et ceux-ci avec de bons rendements. Ainsi, des bromures allyliques, propargyliques, alcynyles, aryliques, benzyliques et des chlorures d'acide ont été couplés avec les vinylétains (**Z**)-**2β** et (**Z**)-**2α** en utilisant une quantité catalytique de CuI (10% mole) pour conduire à une grande variété de structures fonctionnelles fluorées, originales avec des configurations bien définies pour les doubles liaisons.

Enfin nous avons additionné des dérivés indoliques sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle formant ainsi une large famille d'hétérocycles porteur d'un motif acrylate trifluorométhylé.

Les molécules fluorées synthétisées offrent des perspectives intéressantes et dont le potentiel sera exploité très prochainement.

Quatrième partie  
Partie expérimentale



# Partie I : Techniques générales et préparation des matières premières

## I. Techniques générales utilisées

### I.1. Spectrométrie

#### Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN ont été enregistrés au moyen de spectromètres suivants :

- Bruker Avance 300 : 300,13 MHz pour le  $^1\text{H}$  et 75,46 MHz pour le  $^{13}\text{C}$ .
- Bruker Avance : 300,13 MHz pour le  $^1\text{H}$  et MHz pour le  $^{19}\text{F}$ .
- Bruker DPX200 : 200,13 MHz pour le  $^1\text{H}$  et MHz pour le  $^{19}\text{F}$ .
- Bruker AC200 : 200,13 MHz pour le  $^1\text{H}$  et 50,32 MHz pour le  $^{13}\text{C}$ .
- Bruker AMX400 : 400,13 MHz pour le  $^1\text{H}$  et 149,21 MHz pour le  $^{119}\text{Sn}$ .

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), au tétraméthylétain ( $^{119}\text{Sn}$ ) ou à l'héxafluorobenzène ( $^{19}\text{F}$ ) utilisés en référence interne à partir d'échantillons en solution, les solvants étant :

- le chloroforme deutérié ( $\text{CDCl}_3$ ) ou l'acétone deutériée ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) pour les spectres  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ .
- le chloroforme deutérié ( $\text{CDCl}_3$ ) pour les spectres  $^{119}\text{Sn}$ .

Les constantes de couplages seront exprimées en hertz.

Les abréviations utilisées pour l'exploitation des spectres :

(s) singulet ; (d) doublet ; (t) triplet ; ( $q_t$ ) quintuplet ; (q) quadruplet ; ( $s_x$ ) sextuplet ; (m) multiplet ; (b) signal large ; (dd) doublet dédoublé.

Des combinaisons d'abréviations sont possibles (exemple: "dd" indique un doublet dédoublé).

**Remarque :** la numérotation attribuée aux molécules pour l'analyse des spectres est arbitraire.

### **Spectrométrie infrarouge (IR)**

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin Elmer Spectrum One, en films (faces chlorure de sodium NaCl) pour les liquides et en pastilles de bromure de potassium (KBr).

Les nombres d'ondes sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Spectrométrie de masse (SM)**

Les spectres de masse ont été réalisés sous impact électronique (70 eV) à l'aide d'un spectromètre Hewlett Packard 5989A à analyseur quadrapolaire.

Les spectres sont obtenus :

- soit par introduction directe
- soit par couplage avec la chromatographie en phase gazeuse (chromatographie Hewlett Packard 5890 série II)
  - +système d'injection splitless,
  - +colonne HP1, l = 25 m, DI = 0,25 mm,  $d_f$  = 0,2 mm).

Dans le cas des composés organostanniques, les fragments stanniques sont donnés pour l'isotope 120 de l'étain (abondance isotopique = 33%). Si l'on souhaite comparer l'abondance d'un ion organostannique à celle d'un ion organique, il faut multiplier l'abondance du fragment stannique par un facteur 3.

## **I.2. Chromatographie**

### **Chromatographie sur couche mince (CCM)**

Les chromatographies sur couche mince analytiques utilisées pour le suivi de certaines manipulations, ont été réalisées sur des plaques de silice Kieselgel 60F254 Merck ou d'alumine en utilisant un mélange de solvants appropriés.

### I.3. Solvants

Les solvants utilisés ont tous été distillés ou séchés juste avant emploi :

- éther diéthylique sur sodium et benzophénone
- dichlorométhane (DCM) sur hydrure de calcium
- méthanol sur hydrure de calcium
- hexane sur chlorure de calcium
- éther de pétrole  $T_{eb} = 40-65^{\circ}\text{C}$
- tétrahydrofurane (THF) sur sodium et benzophénone
- diméthylformamide (DMF) sur hydrure de calcium

### I.4. Montage expérimental

#### Montage de Grignard

Ce montage désigne un tricol portant une ampoule à brome et un réfrigérant. Il est séché par un courant d'air chaud puis mis sous argon anhydre avant de commencer toute expérience.

### I.5. Purification du cuivre

L'iodure de cuivre que nous avons utilisé a été purifié selon la méthode de Dieter<sup>142</sup> à partir d'un lot commercial provenant de chez Alfa Aesar lot N° E03R026.

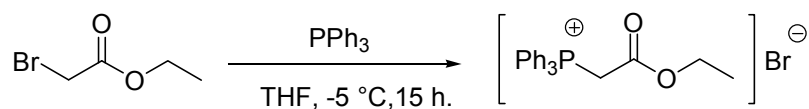
---

<sup>142</sup> Dieter, R. K.; Silks, L. A.; Fishpugh, J. A.; Kastner, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *107*, 4679.

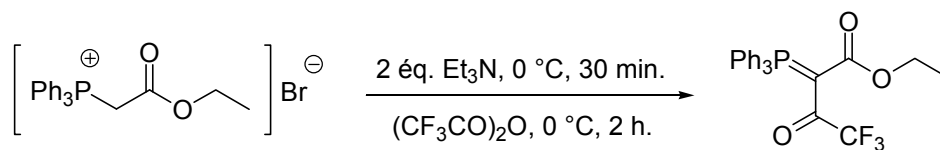
## II. PREPARATION DES MATIERES PREMIERES

### II.1. Matières premières organiques

#### II.1.1. Préparation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle<sup>143</sup>



Dans un montage de type Grignard de contenance de 2 litres, on dissout 132 g de triphénylphosphine (0,5 mol) dans un 500 mL de THF distillé. La solution est refroidit par la suite à 5 °C puis 56 mL (0,5 mole) de bromoacétate d'éthyle sont additionnés goutte à goutte. Le mélange est agité toute la nuit puis refroidi à 0 °C.

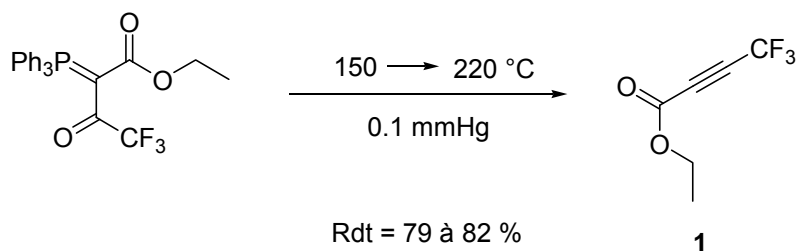


Rdt = 89 à 93 %

On ajoute à 0 °C goutte à goutte 150 mL de triéthylamine puis on laisse agiter pendant 30 minutes. On additionne ensuite 78 mL (0,55 mol) d'anhydride trifluoroacétique en 1 heure de manière à ce que la température reste entre 5 et 10 °C puis le mélange réactionnel est agité 2 heures. On filtre alors la solution, le précipité est lavé avec du THF froid (3 x 100 mL), le filtrat est évaporé sous vide pour donner une huile jaune épaisse.

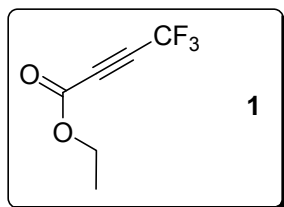
On ajoute par la suite 600 mL d'eau et on triture le mélange liquide + solide de manière à obtenir une poudre fine. On filtre ensuite le solide sur verre fritté et on le lave par de l'eau (3 x 100 mL). Le solide est alors séché sous vide à 60 °C environ. On obtient finalement 200 à 208 g (89-93 %) de 4,4,4-trifluoro-2-(triphenylphosphoranylidène)-acétoacétate d'éthyle sous la forme d'un solide jaune pâle.

<sup>143</sup> Hamper, B.C. *Org. Synth.*, **1991**, 70, 246.



Dans un ballon de 1 litre, on place 200 g de 4,4,4-trifluoro-2-(triphenylphosphoranylidène)-acétoacétate d'éthyle et 40 g de carbonate de potassium. La sortie est connectée à un condenseur refroidi à  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  muni d'un ballon de récupération. Le condenseur est relié à un piège à azote lui-même relié à une pompe à vide. Le milieu réactionnel est progressivement chauffé à  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , température à laquelle le phosphorane fond et la production d'acétylénique débute. La solution est alors agitée et chauffée graduellement de  $150$  à  $220\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 5 heures. On obtient dans le ballon de récupération 65 à 67 g d'un liquide jaune pâle. Celui-ci est séché sur sulfate de magnésium et filtré. Une distillation sous pression atmosphérique donne 59 à 61 g (79 à 82 %) de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **1** ( $Eb_{760\text{mmHg}} = 97\text{-}100\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

#### 4,4,4-Trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

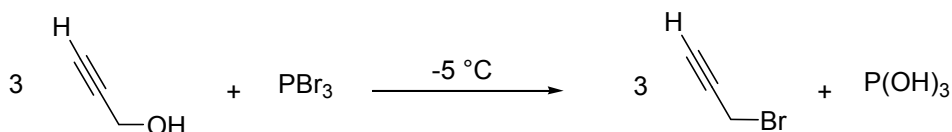


**IR** : 2989, 2280, 1734, 1275, 1155, 1018

**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.39 (3H<sub>6</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.1\text{Hz}$ ), 4.36 (2H<sub>5</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.1\text{Hz}$ ).

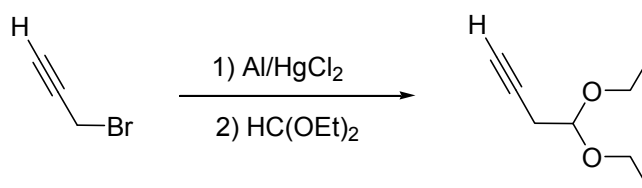
**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 13.1 (C<sub>6</sub>), 63.1 (C<sub>5</sub>), 69.2 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 54.8\text{ Hz}$ ), 75.3 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 6.5\text{ Hz}$ ), 113.2 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 259.7\text{ Hz}$ ), 150.3 (C<sub>1</sub>, q,  $^4J_{\text{C-F}} = 1.7\text{ Hz}$ ).

### II.1.2. Synthèse du bromure de propargyle <sup>144</sup>



Dans un ballon tricol de 100 ml, contenant 30 g (0,11 mol) de tribromure de phosphore, on additionne goutte à goutte 16,8 g (0,3 mol) d'alcool propargylique tout en maintenant la température entre -5 et 0 °C. L'addition terminée, l'agitation est maintenue deux heures à température ambiante. La phase organique est séparée, extraite au xylène (3 x 30 ml) puis séchée sur du chlorure de calcium. Le bromure de propargyle est ensuite distillé (Rdt = 70-80 %, Eb<sub>760mmHg</sub> = 82-83°C).

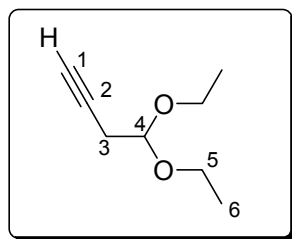
### II.1.3. 4,4-Diéthoxybut-1-yne <sup>145</sup>



Dans un montage de Grignard surmonté d'une colonne à chlorure de calcium, on additionne, goutte à goutte, 11,9 g (0,1 mol) de bromure de propargyle dilué dans son volume d'éther à une solution étherée contenant 2 g (0,074 mole) d'aluminium et 0,1 g de chlorure mercurique. On ne commence l'addition qu'après apparition d'un trouble de couleur grise. On agite pendant 13 heures à 35 °C puis on additionne, à -30 °C, 11,84 g (0,08 mol) d'orthoformiate d'éthyle en solution dans 30 mL d'ether. L'addition terminée, le mélange est maintenu à température ambiante pendant 2 heures. Après hydrolyse, le 4,4-diéthoxybut-1-yne (9.1 g, 64 mmol) obtenu est distillé (Rdt = 81 %, Eb<sub>22</sub> = 67 °C).

<sup>144</sup> Kirmann, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1926**, 39, 988.

<sup>145</sup> Miginiac, L. *Ann. Chim.*, **1961**, 6, 1071.



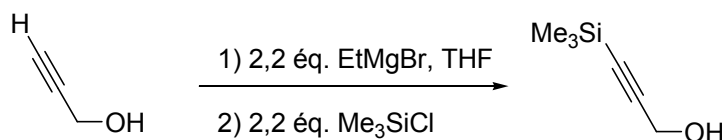
**IR** : 3290 (forte), 2850-2980, 2125 (fine et faible), 1482, 1445, 1373, 1120, 1060, 1020.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.20 (6H<sub>6</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.2\text{Hz}$ ), 2.02 (1H<sub>1</sub>, t,  $^4J_{2\text{H}} = 2.7\text{Hz}$ ), 2.52 (2H<sub>3</sub>, dd,  $^3J_{1\text{H}} = 5.6\text{Hz}$ ,  $^4J_{1\text{H}} = 2.7\text{Hz}$ ), 3.56 et 3.69 (4H<sub>5</sub>, qd,  $^2J_{1\text{H}} = -9.6\text{Hz}$ ,  $^3J_{3\text{H}} = 7.2\text{Hz}$ ), 4.66 (1H<sub>4</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 5.6\text{Hz}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 15.2 (2C<sub>6</sub>), 24.8 (C<sub>3</sub>), 61.9 (2C<sub>5</sub>), 70.4 (C<sub>1</sub>), 79.8(C<sub>2</sub>), 101.0 (C<sub>4</sub>).

**SM** : m/z = 103 [ $\text{M}^+$  ( $-\text{C}_3\text{H}_3$ ), 32], 97 (17), 75 (24), 69 (26), 47 (100), 41 (37), 39(19), 29 (51), 27 (18).

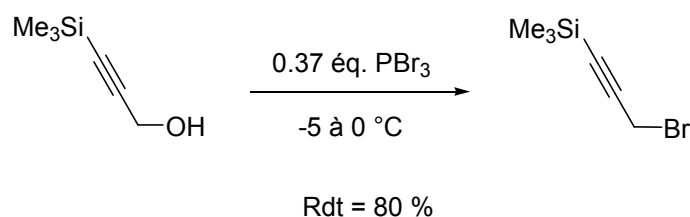
#### II.1.4. 3-bromo-1-triméthylsilylpropyne<sup>146</sup>



Rdt = 62 %

Dans un tricol de 2 litres contenant 1 litre d'une solution de bromure d'éthyle magnésium 1,2 M ( 2,2 équ. ) dans l'éther diéthylique, on additionne goutte à goutte à 0 °C, 30 g (0,53 mol; 1 équ.) d'alcool propargylique en solution dans 100 mL de THF distillé. Le mélange est ensuite placé au reflux jusqu'à cessation de dégagement d'éthane. On additionne alors goutte à goutte 150 mL (2,2 équ) de chlorure de triméthylsilyle. Le milieu réactionnel est agité une nuit à 35 °C puis hydrolysé à 0 °C avec 100 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium suivi de 100 ml d'acide chlorydrique 1 M. On récupère la phase organique et on extrait la phase aqueuse à l'éther diéthylique (2 x 40 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. On récupère 42 g (62 %) de 3-triméthylsilylprop-2-ynol par distillation ( $E_{b15\text{mmHg}} = 80\text{ °C}$ ).

<sup>146</sup> Gorgues, L.; Le Coq, A. *Org. Synth.*, **1980**, 59, 10.

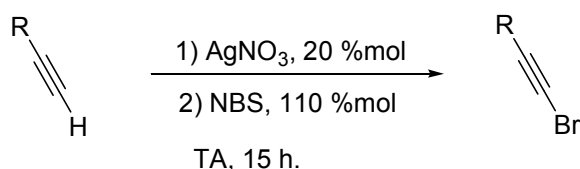


Dans un ballon tricol de 100 mL, contenant 32,6 g (0,12 mol) de tribromure de phosphore, on additionne goutte à goutte 42 g (328 mmol) de 3-triméthylsilylprop-2-ynol tout en maintenant la température entre -5 et 0 °C. L'addition terminée, l'agitation est maintenue deux heures à température ambiante.

La phase organique est séparée, extraite au xylène (3 x 30 mL) puis séchée sur sulfate de magnésium. Le 3-bromo-1-triméthylsilylpropyne est ensuite distillé (Rdt = 80 %,  $E_{b_{15\text{mmHg}}} = 70\text{ }^\circ\text{C}$ ).

#### II.1.5. Synthèse de bromoalcynes <sup>147</sup>

##### II.1.5.1. Mode opératoire général



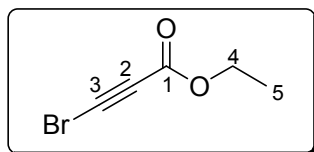
Dans un tricol de 50 mL, séché à la flamme et sous atmosphère d'argon, on introduit (6 mmol) de bromoalcyne dilué dans 30 mL d'acétone anhydre, on ajoute successivement 0,26 g (20% mole) du nitrate d'argent ( $\text{AgNO}_3$ ) et 1,52 g (1,1 mole) de NBS. Après 15 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré, puis évaporé. Le produit obtenu est chromatographié sur silice (éther de pétrole/éther diéthylique : 100/0 puis 70/30).

<sup>147</sup> Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, 23, 727.



## II.1.5.2. Caractéristiques physicochimiques des bromoalcynes obtenus

### 3-bromopropiolate d'éthyle



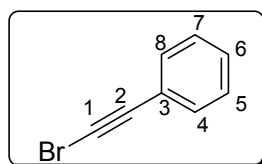
**Rdt** : 56%

**IR** : 2985, 2940, 2194, 1714, 1238, 1025.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.31 (3H<sub>5</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.2\text{Hz}$ ), 4.23 (2H<sub>8</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 6.9\text{Hz}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 13.9 (C<sub>5</sub>), 52.4 (C<sub>3</sub>), 62.5 (C<sub>4</sub>), 72.8 (C<sub>2</sub>), 152.5 (C<sub>1</sub>).

### 2-(bromoéthynyl)benzène



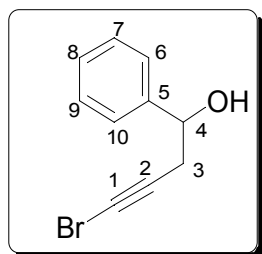
**Rdt** : 63 %

**IR** : 2927, 2851, 2201, 1485, 1026.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 7.30-7.50 (5H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 39.7 (C<sub>1</sub>), 89.8 (C<sub>2</sub>), 128.5 (C<sub>3</sub>), 128.8 (C<sub>4</sub> et C<sub>8</sub>), 128.9 (C<sub>6</sub>), 130.7 (C<sub>5</sub> et C<sub>7</sub>).

### 4-bromo-1-phénylbut-3-yn-1-ol



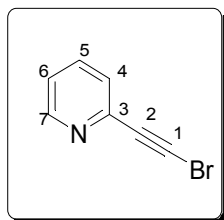
**Rdt** : 55 %

**IR** : 3418, 3063, 3031, 2937, 2219, 1776, 1713, 1604.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 2.63 (2H<sub>3</sub>, d,  $^3J_{1\text{H}} = 6.3\text{Hz}$ ), 3.06 (OH, bs), 4.81 (1H<sub>4</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 6.3\text{Hz}$ ), 7.28-7.40 (5H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 30.3 ( $\text{C}_3$ ), 40.7 ( $\text{C}_1$ ), 72.1 ( $\text{C}_2$ ), 76.7 ( $\text{C}_4$ ), 125.6 ( $\text{C}_6$  et  $\text{C}_{10}$ ), 128.3 ( $\text{C}_7$  et  $\text{C}_9$ ), 127.8 ( $\text{C}_8$ ), 142.2 ( $\text{C}_5$ ).

### 2-(2-bromoéthynyl)pyridine

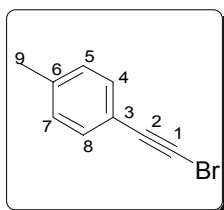


**Rdt** : 27%

**IR** : 3050, 3005, 2200, 1582, 1461.

**RMN  $^1\text{H}$**  : se dégrade rapidement

### 1-(2-bromoéthynyl)-4-méthylbenzène

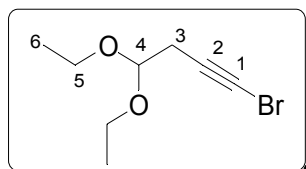


**Rdt** : 51 %

**IR** : 3082, 3029, 2920, 2199, 1905, 1509.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 2.35 (3H<sub>9</sub>, s), 7.12 (H<sub>5</sub> et H<sub>7</sub>, d,  $^3J_{\text{IH}} = 7.8$  Hz), 7.35 (H<sub>4</sub> et H<sub>8</sub>, d,  $^3J_{\text{IH}} = 8.1$  Hz).

### 1-bromo-4,4-diéthoxybut-1-yne



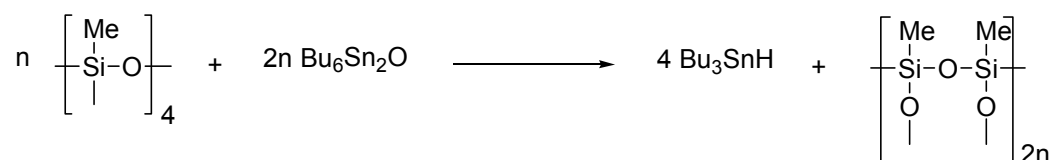
**Rdt** : 70 %

**IR** : 2977, 2928, 2881, 2223, 1372.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.21 (6H<sub>6</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 6.9$  Hz), 2.52 (2H<sub>3</sub>, d,  $^3J_{1\text{H}} = 5.7$  Hz), 3.56-3.69 (4H<sub>5</sub>, qd,  $^2J_{1\text{H}} = 9.6$  Hz,  $^3J_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 4.62 (1H<sub>4</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 5.7$  Hz).

## II.2. Matière première organostannique

### II.2.1. Hydrure de tributylétain<sup>148</sup>



Il est préparé par échange entre l'oxyde de bis (tributylétain) et un polymère silicié : le poly(méthylhydrosiloxane) (Aldrich).

Dans un ballon de 500 mL surmonté d'une ampoule à brome et d'une colonne à chlorure de calcium, on place 60 g (0,5 mole) d'oxyde de bistributylétain de façon à maintenir un léger échauffement.

L'hydrure de tributylétain est ensuite distillé sous balayage d'argon (Rdt = 80-90 %, Eb<sub>0.7mmHg</sub> = 80 °C).

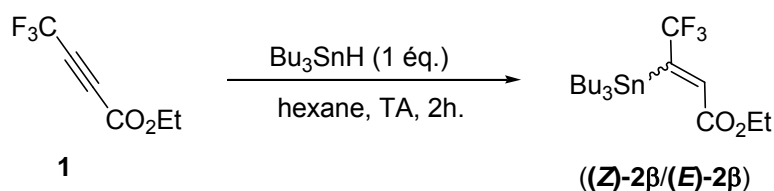
**IR** :  $\nu_{\text{Sn-H}} = 1810 \text{ cm}^{-1}$

<sup>148</sup> Hayashi, K.; Iyoda, J.; shiihara, I. *J. Organometal. Chem.*, **1967**, 81

## Partie II : addition de composé de type H-Z (Z= SnBu<sub>3</sub>, PPh<sub>2</sub>, GePh<sub>3</sub>) sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

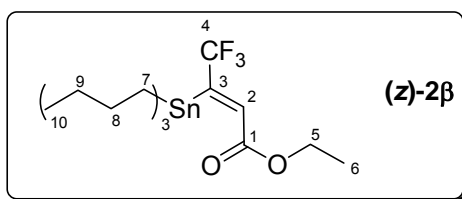
### I. Hydrostannation du 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

#### I.1. Synthèse du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2β



Dans un tricol de 50 mL, séché à la flamme et sous atmosphère d'argon, on introduit 790 mg (2,71 mmol) de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle dilué dans 20 mL d'héxane anhydre. On additionne à la seringue goutte à goutte 500 mg (3,01 mmol, 1éq.) d'hydruure de tributylétain. Le milieu est agité 2 heures à température ambiante. Après évaporation des solvants, le produit est chromatographié sur silice (éluant = éther de pétrole). On récupère 70 % de (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2β sous la forme d'un liquide incolore, l'isomère (E)-2β n'est pas isolable .

#### (Z)-4,4,4-Trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle



Rdt : 70 %

**IR** : 2958, 2923, 2873, 2855, 1720.

**RMN <sup>1</sup>H** : 1.60-0.85 (30H, m), 4.26 (2H<sub>5</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.1 Hz), 6.93 (1 H<sub>2</sub>, q, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 2.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>Sn-H</sub> = 73.0 Hz).

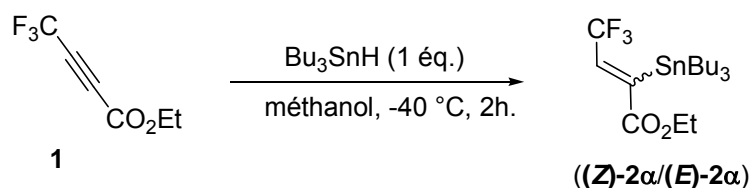
**RMN <sup>13</sup>C** : 11.8 (C<sub>7</sub>, <sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub> = 355–368 Hz), 13.6 (C<sub>10</sub>), 14.1 (C<sub>6</sub>), 27.3 (C<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J<sub>Sn-C</sub> = 65 Hz), 28.9 (C<sub>8</sub>, <sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub> = 19.6 Hz), 61.4 (C<sub>5</sub>), 126.6 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272.9 Hz), 134.3 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9.5 Hz), 156.7 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 34.5 Hz), 166.6 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) : -62.0.

**RMN <sup>119</sup>Sn** : (CDCl<sub>3</sub>, 149 MHz) : -33.0

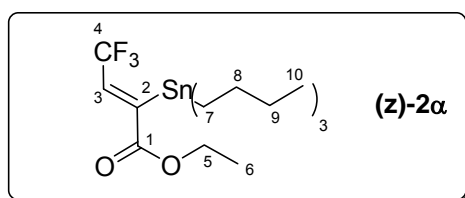
**SM** : m/z = 401 [M<sup>+</sup>(-57), 100], 235 (38), 179 (53), 129 (29), 57 (34).

## I.2. Synthèse du (Z)-4,4,4-trifluoro-2-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (**(Z)-2α**)



On utilise le même protocole expérimental que celui utilisé dans le cas de (**(Z)-2β**) en utilisant du méthanol comme solvant à la place de l'hexane. On obtient de (Z)-4,4,4-trifluoro-2-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (**(Z)-2α**) sous forme d'un liquide incolore avec un rendement de 82%, l'isomère (**(E)-2α**) n'est pas isolable.

### (Z)-4,4,4-trifluoro-2-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle



**Rdt** : 82 %

**IR** : 2958, 2924, 2873, 2856, 1716, 1465, 1278, 1231, 1145.

**RMN <sup>1</sup>H** : 1.60-0.80 (m, 30H), 4.22 (2H<sub>5</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.1 Hz), 6.85 (1 H<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> =

7.6 Hz,  $^3J_{\text{Sn-H}} = 72$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 11.7 ( $\text{C}_7$ , q,  $^1J_{\text{Sn-C}} = 348\text{--}357$  Hz), 13.5 ( $\text{C}_{10}$ ,  $^4J_{\text{Sn-C}} = 2.9$  Hz), 14.2 ( $\text{C}_6$ ), 27.1 ( $\text{C}_9$ ,  $^3J_{\text{Sn-C}} = 64.3$  Hz), 28.7 ( $\text{C}_8$ ,  $^2J_{\text{Sn-C}} = 20.0$  Hz), 61.4 ( $\text{C}_5$ ), 123.0 ( $\text{C}_4$ , q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271$  Hz), 134.8 ( $\text{C}_3$ , q,  $^3J_{\text{C-F}} = 34.6$  Hz), 151.7 ( $\text{C}_2$ , q,  $^3J_{\text{C-F}} = 6.7$  Hz), 171.1 ( $\text{C}_1$ ).

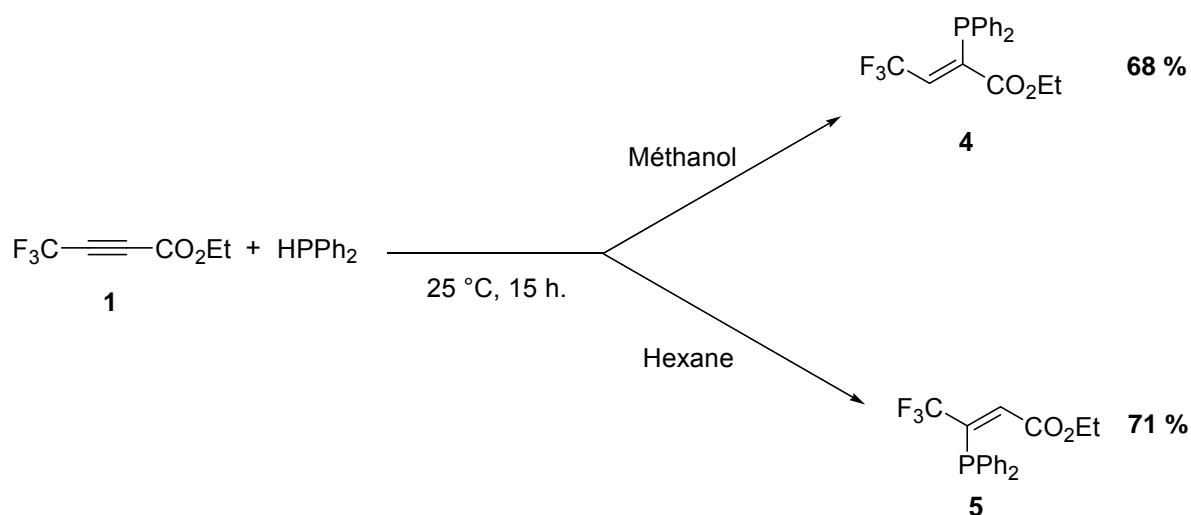
**RMN  $^{19}\text{F}$**  : ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) : -62.4

**RMN  $^{119}\text{Sn}$**  : ( $\text{CDCl}_3$ , 149 MHz) : -26.2

**SM** :  $m/z = 401$  [ $\text{M}^+$ (-57), 100], 253 (38), 177 (38), 101 (43), 57 (42).

## II. Addition de la diphénylphosphine sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

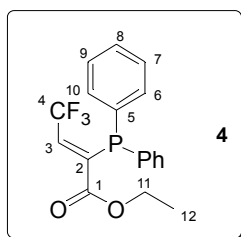
### II.1. Mode opératoire général



Dans un tricol de 50 mL, séché à la flamme et sous atmosphère d'argon, on introduit 0,23 g (1,2 mmole) de diphénylphosphine dilué dans 8 mL de méthanol (ou hexane) distillé. On additionne à la seringue 0,22 g (1,2 mmol) de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle dilué dans 2 mL de méthanol (ou hexane) distillé. Le mélange réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après évaporation des solvants, les produits **4** et **5** sont chromatographiés sur silice (éther de pétrole/éther diéthylique : 95/5).

### II.2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus :

**(Z)-4,4,4-trifluoro-2-(diphénylphosphino)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 68 %

**IR** : 1730, 1635, 1155

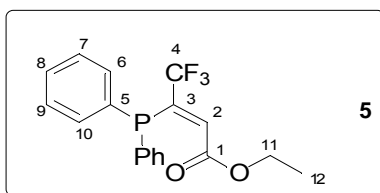
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.17 (3H<sub>12</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.2 Hz), 4.06 (2H<sub>11</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.2 Hz), 7.03 (1H<sub>3</sub>, dq, <sup>3</sup>J<sub>H-P</sub> = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 1.5 Hz), 7.28-7.47 (10H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C** : 13.8 (C<sub>12</sub>), 61.5 (C<sub>11</sub>), 123.1 (C<sub>4</sub>, qd, <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub> = 1.6 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 275.3 Hz), 128.3 (2C<sub>7</sub> et 2C<sub>9</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub> = 8.7 Hz), 129.3 (2C<sub>8</sub>), 133.1 (C<sub>2</sub>, dq, <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub> = 21.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 7.2 Hz), 134.0 (2C<sub>5</sub>, d, <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub> = 22.1 Hz), 133.9 (2C<sub>6</sub> et 2C<sub>10</sub>, d, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub> = 9.8 Hz), 145.0 (C<sub>3</sub>, dq, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub> = 40.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.4 Hz), 163.9 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -60.1.

**SM** : m/z = 352 (M<sup>+</sup>, 2), 323 (100), 259 (19), 217 (15), 183 (16), 133 (11), 107 (11), 77 (28).

**(Z)-4,4,4-trifluoro-3-(diphénylphosphino)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 71 %

**RMN <sup>1</sup>H** : 1.29 (3H<sub>12</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.2 Hz), 4.22 (2H<sub>11</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.2 Hz), 5.78 (1H<sub>2</sub>, bd), 7.38-7.44 (10H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C** : 13.8 (C<sub>12</sub>), 61.6 (C<sub>11</sub>), 123.1 (C<sub>4</sub>, qd, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub> = 24.5 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 275.6 Hz), 129.0 (2C<sub>7</sub> et 2C<sub>9</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub> = 8.1 Hz), 130.1 (2C<sub>8</sub>), 132.0 (2C<sub>6</sub> et 2C<sub>10</sub>, d, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub> = 9.8 Hz), 134.2 (2C<sub>5</sub>, d, <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub> = 21.4 Hz), 134.7-135.0 (C<sub>2</sub>, m), 141.6 (C<sub>3</sub>, dq, <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub> = 35.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 30.0 Hz), 164.3 (C<sub>1</sub>).

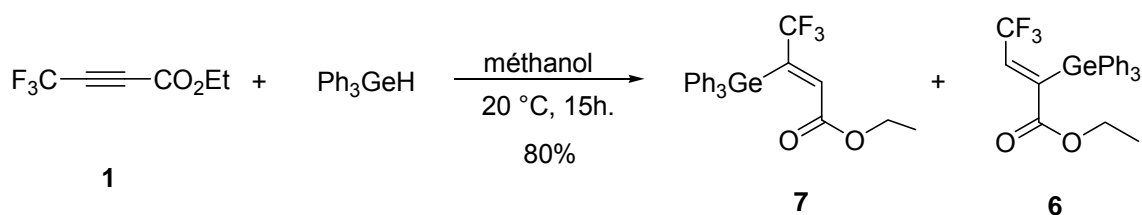
**RMN <sup>19</sup>F** : -57.4.

**S M** : m/z = 352 (M<sup>+</sup>, 9), 323 (100), 259 (20), 217 (14), 183 (22), 127 (13), 77 (17), 51

(6).

### III. Addition du triphénylgermane sur le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle

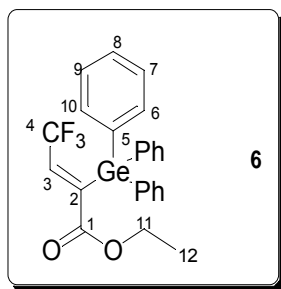
#### III.1. Mode opératoire général



Dans un tricol de 50 mL, séché à la flamme et sous atmosphère d'argon, on introduit 0,13 g (1,2 mmoles) de triphénylgermane dilué dans 8 mL de méthanol distillé. On additionne par la suite à la seringue goutte à goutte 0,2 g (1,2 mmoles) de 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle dilué dans 2 mL de méthanol distillé. Le mélange réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après évaporation des solvants, les produits 6 et 7 sont séparé par chromatographie sur silice (éther de pétrole/éther diéthylique : 95/5)

#### III.2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

##### (Z)-4,4,4-trifluoro-2-triphenylgermylbut-2-énoate d'éthyle



**Rdt** : 25 %

**IR** : 3054, 2989, 2917, 1716, 1125.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 0.89 (3H<sub>12</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.2\text{ Hz}$ ), 3.76 (2H<sub>11</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.4\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H<sub>3</sub>, q,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.9\text{ Hz}$ ), 7.28-7.68 (15H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 13.5 (C<sub>12</sub>), 61.6 (C<sub>11</sub>), 122.1 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 274.0\text{ Hz}$ ), 128.2 (3C<sub>7</sub> et 3C<sub>9</sub>), 129.4

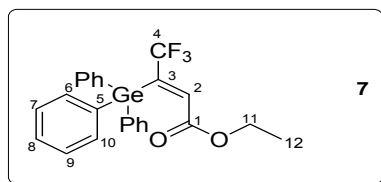


(3C<sub>8</sub>), 134.7 (3C<sub>6</sub> et 3C<sub>10</sub>), 134.8 (3C<sub>5</sub>), 137.7 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9.8 Hz), 144.4 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.4 Hz), 164.5 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -60.5.

**SM** : m/z = 472 (M<sup>+</sup>, 3), 397 (22), 395 (100), 391 (58), 395 (100), 305 (39), 151 (36), 91 (10).

**(Z)-4,4,4-trifluoro-3-triphénylgermylbut-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 49 %

**IR** : 3066, 3043, 2976, 1726, 1268, 1126.

**RMN <sup>1</sup>H** : 0.78 (3H<sub>12</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.2 Hz), 3.50 (2H<sub>11</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.2 Hz), 7.26 (1H<sub>3</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 2.4 Hz), 7.29-7.60 (15H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C** : 13.3 (C<sub>12</sub>), 61.2 (C<sub>11</sub>), 124.8 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272.2 Hz), 128.1 (3C<sub>7</sub> et 3C<sub>9</sub>), 129.2 (3C<sub>8</sub>), 134.0 (3C<sub>6</sub> et 3C<sub>10</sub>), 134.8 (3C<sub>5</sub>), 137.7 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9.2 Hz), 144.4 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 31.8 Hz), 164.5 (C<sub>1</sub>).

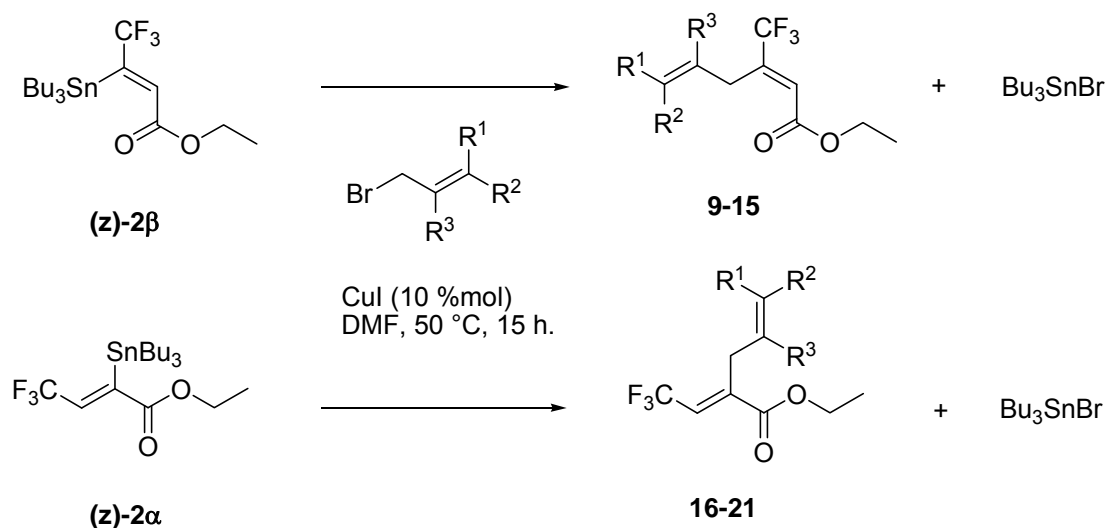
**RMN <sup>19</sup>F** : -60.7.

**SM** : m/z = 472 (M<sup>+</sup>, 4), 395 (41), 393 (30), 305 (72), 229 (47), 180 (100), 151 (53), 77 (28).

**Remarque** : Obtention de deux isomères **7/6** avec un rendement globale de 80 % et un ratio (**7/6= 66/34**)

# Partie III : Couplage du (Z)-4,4,4-Trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2 $\beta$ et du (Z)-4,4,4-Trifluoro-2-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2 $\alpha$ avec des bromures allyliques

## I. Mode opératoire général



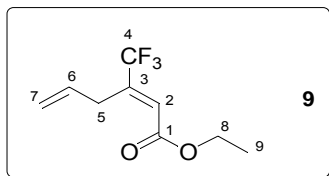
Dans un tricol de 50 mL, séché à la flamme et sous atmosphère d'argon, on introduit successivement (2 mmoles) du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle [ou de (Z)-4,4,4-trifluoro-2-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle] dilué dans 8 mL de DMF distillé et 20 mg (10 %mole) de CuI. On additionne par la suite goutte à goutte du bromure d'allyle (2 mmoles) dilué dans 2 mL de DMF. Le mélange réactionnel est agité 15 heures à 50 °C.

A la fin de la réaction, on laisse la solution revenir à température ambiante puis on ajoute 5 mL d'une solution aqueuse de fluorure de potassium et 10 mL d'acétate d'éthyle. On agite fortement pendant 2 heures pour transformer le bromure de tributylétain formé en fluorure de tributylétain. On filtre sur célite le fluorure de tributylstannyle formé et la solution est extraite à l'éther diéthylique (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées (2 x 30 mL) par une solution saturée de chlorure d'ammonium et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, les produits obtenus sont chromatographiés sur

silice (éther de pétrole/éther diéthylique : 100/0 puis 98/2).

## II. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

### (*E*)-3-trifluorométhylhexa-2,5-diénoate d'éthyle



**Rdt** : 92%

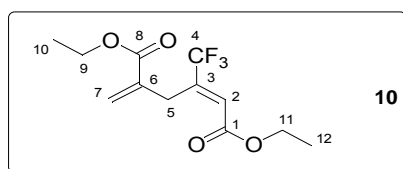
**IR** : 1731, 1673, 1641, 1196, 1156.

**RMN <sup>1</sup>H** : 1.34 (3H<sub>9</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.1 Hz), 3.48 (2H<sub>5</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 6.5 Hz), 4.23 (2H<sub>8</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.1 Hz), 5.10 (1H<sub>7</sub>, dd, <sup>2</sup>J<sub>1H</sub> = 1.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 10.2 Hz), 5.17 (1H<sub>7</sub>, dd, <sup>2</sup>J<sub>1H</sub> = 1.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 17.4 Hz), 6.38 (1H<sub>2</sub>, s), 7.35 (1H<sub>6</sub>, ddt, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 6.5 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.0 (C<sub>9</sub>), 30.6 (C<sub>5</sub>), 60.8 (C<sub>8</sub>), 115.0 (C<sub>7</sub>), 122.6 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6.3 Hz), 122.8 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272.9 Hz), 132.8 (C<sub>6</sub>), 143.4 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 30.4 Hz), 162.2 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -69.2.

### (*E*)-3-trifluorométhylhexa-5-méthylènehex-2-ènedioate diéthyle



**Rdt** : 91 %

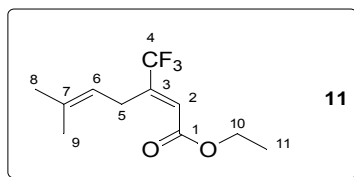
**IR** : 2985, 2939, 1728, 1634, 1446, 1182.

**RMN <sup>1</sup>H** : 1.30 (3H<sub>10</sub> et 3H<sub>12</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.1 Hz), 3.76 (2H<sub>5</sub>, s), 4.23 (2H<sub>9</sub> et 2H<sub>11</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.1 Hz), 5.53 (1H<sub>7</sub>, s), 6.28 (1H<sub>2</sub>, s), 6.52 (1H<sub>7</sub>, s).

**RMN <sup>13</sup>C** : 13.9 (C<sub>10</sub> ou C<sub>12</sub>), 13.8 (C<sub>10</sub> ou C<sub>12</sub>), 28.1 (C<sub>5</sub>), 61.0 (C<sub>9</sub> ou C<sub>11</sub>), 60.9 (C<sub>9</sub> ou C<sub>11</sub>), 123.4 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.6 Hz), 124.5 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6.4 Hz), 125.4 (C<sub>7</sub>), 135.7 (C<sub>6</sub>), 141.6 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.5 Hz), 164.0 (C<sub>8</sub>), 166.0 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -69.0.

**(E)-3-trifluorométhyl-6-méthylhepta-2,5-diénoate d'éthyle**



**Rdt** : 68 %

**IR** : 2983, 2932, 1730, 1676, 1308, 1203, 1170.

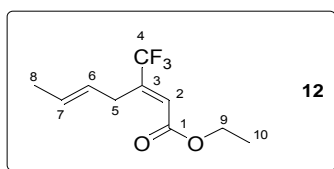
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.31 (3H<sub>11</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.1 Hz), 1.68 (3H<sub>8</sub> ou 3H<sub>9</sub>, s), 1.71 (3H<sub>8</sub> ou 3H<sub>9</sub>, s), 3.42 (2H<sub>5</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 7.0 Hz), 4.24 (2H<sub>10</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.2 Hz), 5.09 (1H<sub>6</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 6.3 Hz), 5.53 (1H<sub>7</sub>, s), 6.31 (1H<sub>2</sub>, s).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.0 (C<sub>11</sub>), 17.7 (C<sub>8</sub> ou C<sub>9</sub>), 25.5 (C<sub>8</sub> ou C<sub>9</sub>), 25.7 (C<sub>5</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.6 Hz), 60.9 (C<sub>10</sub>), 164.6 (C<sub>1</sub>), 118.7 (C<sub>6</sub>), 121.9 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6.0 Hz), 123.3 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.6 Hz), 134.6 (C<sub>7</sub>), 145.0 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 27.8 Hz).

**RMN <sup>19</sup>F** : -68.9.

**SM** : m/z = 236 (M<sup>+</sup>, 63), 191 (62), 188 (67), 165 (100), 93 (87).

**(2E, 5E)-3-trifluorométhylhepta-2,5-diénoate d'éthyle**



**Rdt** : 75 %

**IR** : 3031, 2983, 2940, 1730, 1674, 1182.

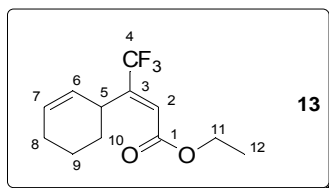
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.35 (3H<sub>10</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.1 Hz), 1.63-1.72 (3H<sub>8</sub>, m), 3.42 (2H<sub>5</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 6.5 Hz), 4.27 (2H<sub>9</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.1 Hz), 5.37-5.74 (1H<sub>6</sub> et 1H<sub>7</sub>, m), 6.36 (1H<sub>2</sub>, s).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.1 (C<sub>10</sub>), 17.8 (C<sub>8</sub>), 29.6 (C<sub>5</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 1.0 Hz), 60.9 (C<sub>9</sub>), 122.1 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6.9 Hz), 123.4 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272.7 Hz), 125.5 (C<sub>7</sub>), 128.5 (C<sub>6</sub>), 144.3 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.5 Hz), 164.6 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -69.2.

**SM** : m/z = 222 (M<sup>+</sup>, 4), 177 (66), 165 (53), 129 (100), 79 (96).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(cyclohex-2-ényl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 66 %

**IR** : 3030, 2940, 2866, 1729, 1660, 1449, 1319, 1262, 1176.

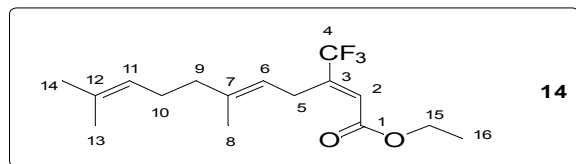
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.35 (3H<sub>10</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.2 Hz), 1.55-2.15 (2H<sub>8</sub> et 2H<sub>9</sub> et 2H<sub>10</sub>, m), 4.10-4.26 (1H<sub>7</sub>, m), 4.25 (2H<sub>11</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.2 Hz), 5.78-5.90 (1H<sub>6</sub>, m), 6.40 (1H<sub>2</sub>, q, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 1.5 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.1 (C<sub>12</sub>), 22.4 (C<sub>9</sub>), 24.4 (C<sub>8</sub>), 28.0 (C<sub>10</sub>), 35.8 (C<sub>5</sub>), 61.1 (C<sub>11</sub>), 123.3 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6.2 Hz), 123.6 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 274.3 Hz), 126.5 (C<sub>7</sub>), 128.5 (C<sub>6</sub>), 128.7 (C<sub>6</sub>, q, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 1.9 Hz), 147.5 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 26.0 Hz), 164.9 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -64.8

**SM** : m/z= 248 (M<sup>+</sup>, 39), 200 (100), 152 (59), 133 (52), 105 (50).

**(2E, 5E)-6,10-diméthyl-3-(trifluorométhyl)undéca-2,5,9-triénoate d'éthyle**



**Rdt** : 77 %

**IR** : 3035, 2948, 2863, 1730, 1656, 1618, 1260, 1180.

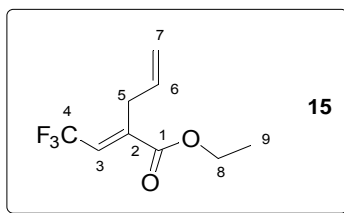
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.30 (3H<sub>16</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 8.0 Hz), 1.58 (3H<sub>8</sub>, s), 1.67 (3H<sub>13</sub> et 3H<sub>14</sub>, s), 2.03-2.10 (2H<sub>9</sub> et 2H<sub>10</sub>, m), 3.44 (2H<sub>5</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 8.0 Hz), 4.24 (2H<sub>15</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 8.0 Hz), 5.04-5.10 (1H<sub>6</sub> et 1H<sub>11</sub>, m), 6.30 (1H<sub>2</sub>, bs).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.2 (C<sub>16</sub>), 16.2 (C<sub>8</sub>), 17.7 (C<sub>13</sub> ou C<sub>14</sub>), 25.7 (C<sub>13</sub> ou C<sub>14</sub>), 25.9 (C<sub>10</sub>), 26.8 (C<sub>5</sub>), 40.0 (C<sub>9</sub>), 61.1 (C<sub>15</sub>), 119.0 (C<sub>6</sub>), 122.2 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 22.0 Hz), 123.7 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 274.0 Hz), 124.3 (C<sub>11</sub>), 131.6 (C<sub>12</sub>), 138.6 (C<sub>7</sub>), 145.0 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.0 Hz), 164.8 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -68.5.

**SM** :  $m/z = 304 (M^+, 6), 224 (47), 214 (73), 149 (77), 69 (100), 39 (40)$ .

**(E)- 2-(2,2,2-trifluoroéthylidène)pent-4-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 70%

**IR** : 2958, 2925, 2872, 2855, 1736, 1260.

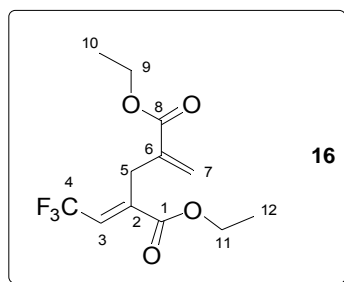
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.32 (3H<sub>9</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 3.27 (2H<sub>5</sub>, d,  $^3J_{1\text{H}} = 6.3$  Hz), 4.26 (2H<sub>8</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.1$  Hz), 5.07 (1H<sub>7</sub>, dd,  $^2J_{1\text{H}} = 1.5$  Hz,  $^3J_{1\text{H}} = 10.2$  Hz), 5.10 (1H<sub>7</sub>, dd,  $^2J_{1\text{H}} = 1.5$  Hz,  $^3J_{1\text{H}} = 17.1$  Hz), 5.78 (1H<sub>6</sub>, ddt,  $^3J_{1\text{H}} = 17.1$  Hz,  $^3J_{1\text{H}} = 10.2$  Hz,  $^3J_{2\text{H}} = 6.3$  Hz), 6.38 (1H<sub>3</sub>, q,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.4$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 13.9 (C<sub>9</sub>), 31.7 (C<sub>5</sub>), 61.8 (C<sub>8</sub>), 117.3 (C<sub>7</sub>), 122.8 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 270.4$  Hz), 126.0 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 34.5$  Hz), 133.2 (C<sub>6</sub>), 141.7 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.2$  Hz), 165.3 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -58.9.

**SM** :  $m/z = 188 [M^+ (-20), 12], 160 (52), 112 (60), 95 (25), 39 (25)$ .

**(E)-2-(2,2,2-trifluoroéthylidène)-4-méthylènepentanedioate diéthyle**



**Rdt** : 84 %

**IR** : 3081, 2985, 2941, 1728, 1669, 1635, 1368, 1267, 1215.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.31 (3H<sub>12</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 1.35 (3H<sub>10</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 3.60 (2H<sub>5</sub>, s), 4.28 (2H<sub>9</sub> et 2H<sub>11</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.1$  Hz), 5.42 (1H<sub>7</sub>, s), 6.28 (1H<sub>7</sub>, s), 6.85 (1H<sub>3</sub>, q,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.3$  Hz).

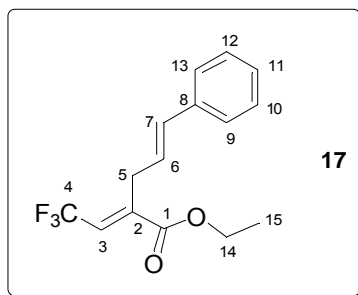
**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 13.7 (C<sub>10</sub> ou C<sub>12</sub>), 13.9 (C<sub>10</sub> ou C<sub>12</sub>), 28.9 (C<sub>5</sub>), 60.9 (C<sub>9</sub> ou C<sub>11</sub>), 61.9 (C<sub>9</sub> ou C<sub>11</sub>), 122.4 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 270.4$  Hz), 125.1 (C<sub>7</sub>), 127.3 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 34.5$  Hz),

136.9 (C<sub>6</sub>), 140.8 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 5.1 Hz), 165.0 (C<sub>8</sub>), 165.8 (C<sub>1</sub>).

RMN <sup>19</sup>F : -59.8.

SM : m/z= 236 [M<sup>+</sup>(-44), 79], 234 (91), 206 (72), 186 (100), 158 (66).

**(2E, 4E)-2-(2,2,2-trifluoroéthylidène)-5-phénylpent-4-énoate d'éthyle**



Rdt : 85 %

IR : 3084, 3028, 2984, 1727, 1665, 1448, 1203, 1129.

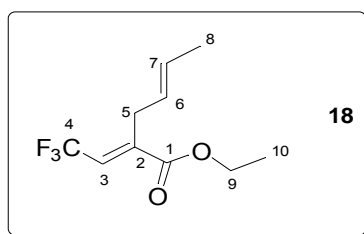
RMN <sup>1</sup>H : 1.37 (3H<sub>14</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.1 Hz), 3.46 (2H<sub>5</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 6.7 Hz), 4.32 (2H<sub>13</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.1 Hz), 6.18 (1H<sub>6</sub>, dt, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 15.8 Hz), 6.52 (1H<sub>7</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 15.8 Hz), 6.76 (1H<sub>3</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 8.3Hz), 7.21-7.45 (5H<sub>Ar</sub>, m).

RMN <sup>13</sup>C : 14.1( C<sub>15</sub> ), 31.1 (C<sub>5</sub>), 62.0 (C<sub>14</sub>), 122.8 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 270.3Hz), 124.7 (C<sub>6</sub>), 126.1 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 35.1 Hz), 126.2 (C<sub>10</sub> et C<sub>12</sub>), 127.5 (C<sub>11</sub>), 128.6 (C<sub>9</sub> et C<sub>13</sub>), 132.9 (C<sub>7</sub>), 137.1 (C<sub>8</sub>), 141.7 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 5.3 Hz), 165.4 (C<sub>1</sub>).

RMN <sup>19</sup>F : -58.3.

SM : m/z= 284 (M<sup>+</sup>, 26), 264 (96), 188 (75), 141 (100), 115 (93).

**(2E, 4E)- 2-(2,2,2-trifluoroéthylidène)hex-4-énoate d'éthyle**



Rdt : 74 %

IR : 2985, 1731, 1666, 1447, 1210, 1157.

RMN <sup>1</sup>H : 1.33 (3H<sub>10</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.1 Hz), 1.65 (3H<sub>8</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 6.0 Hz), 3.20 (2H<sub>5</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> =

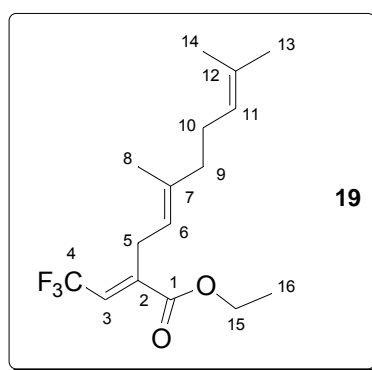
5.5 Hz), 4.24 (2H<sub>9</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.2 Hz), 5.41-5.55 (1H<sub>6</sub> et 1H<sub>7</sub>, m), 6.63 (1H<sub>3</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 8.4 Hz),

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.0 (C<sub>10</sub>), 17.8 (C<sub>8</sub>), 30.7 (C<sub>5</sub>), 61.8 (C<sub>9</sub>), 122.8 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272.1 Hz), 125.3 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 35.2 Hz), 125.6 (C<sub>7</sub>), 128.4 (C<sub>6</sub>), 142.5 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 4.9 Hz), 165.6 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -58.5.

**SM** : m/z = 202 [M<sup>+</sup>(-20), 8], 127 (38), 126 (100), 98 (94), 79 (73), 39 (26).

**(2E, 4E)-5,9-diméthyl-2-(2,2,2-trifluoroéthylidène)déca-4,8-diénoate d'éthyle**



**Rdt** : 73 %

**IR** : 3028, 2980, 1732, 1664, 1620, 1205, 1177. 1186.

**RMN <sup>1</sup>H** : 1.32 (3H<sub>16</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 8.0 Hz), 1.58 (3H<sub>8</sub>, s), 1.67 (3H<sub>13</sub> ou 3H<sub>14</sub>, s), 1.69 (3H<sub>13</sub> ou 3H<sub>14</sub>, s), 3.24 (2H<sub>5</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 8.0 Hz), 2.01-2.15 (2H<sub>9</sub> et 2H<sub>10</sub>, m), 4.26 (2H<sub>15</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 8.0 Hz), 4.95-5.05 (1H<sub>6</sub> et 1H<sub>11</sub>, m), 6.60 (1H<sub>3</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 10.0 Hz).

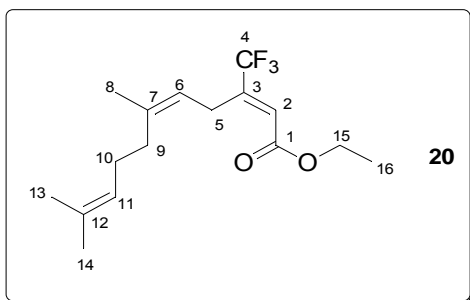
**RMN <sup>13</sup>C** : 14.5 (C<sub>16</sub>), 16.5 (C<sub>8</sub>), 18.0 (C<sub>13</sub> ou C<sub>14</sub>), 26.0 (C<sub>13</sub> ou C<sub>14</sub>), 27.3 (C<sub>5</sub>), 26.9 (C<sub>10</sub>), 40.1 (C<sub>9</sub>), 62.2 (C<sub>15</sub>), 119.4 (C<sub>6</sub>), 123.5 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 275.0 Hz), 124.3 (C<sub>11</sub>), 125.0 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 34.5 Hz), 132.0 (C<sub>12</sub>), 138.6 (C<sub>7</sub>), 143.0 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 5.0 Hz), 166.0 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -58.5.

**SM** : m/z = 304 (M<sup>+</sup>, 6), 224 (47), 214 (72), 197 (56), 69 (100), 41 (38).



**(2*E*, 5*Z*)-3-(trifluoroéthyl)-6,10-diméthylundéca-2,5,9-triénoate d'éthyle**



**Rdt** : 61 %

**IR** : 2962, 2928, 2857, 1741, 1649, 1207.

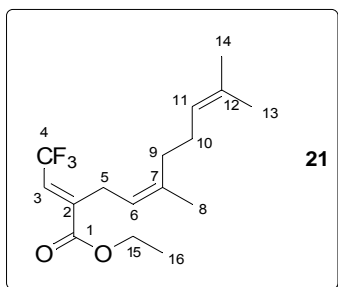
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.26 (3H<sub>16</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.0 Hz), 1.58 (3H<sub>8</sub>, s), 1.67 (3H<sub>13</sub> et 3H<sub>14</sub>, s), 2.03-2.10 (2H<sub>9</sub> et 2H<sub>10</sub>, m), 3.44 (2H<sub>5</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 8.0 Hz), 4.17 (2H<sub>15</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.0 Hz), 5.04-5.10 (1H<sub>6</sub> et 1H<sub>11</sub>, m), 6.30 (1H<sub>2</sub>, bs).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.0 (C<sub>16</sub>), 16.7 (C<sub>8</sub>), 17.5 (C<sub>13</sub> ou C<sub>14</sub>), 25.6 (C<sub>13</sub> ou C<sub>14</sub>), 26.2 (C<sub>10</sub>), 40.4 (C<sub>9</sub>), 38.5 (C<sub>5</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.3 Hz), 61.1 (C<sub>15</sub>), 110.2 (C<sub>6</sub>), 119.1 (C<sub>11</sub>), 119.2 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 30.1 Hz), 123.3 (C<sub>12</sub>), 124.0 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 277.4 Hz), 134.6 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.5 Hz), 132.2 (C<sub>7</sub>), 170.4 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -58.8.

**SM** : m/z = 304 (M<sup>+</sup>, 1), 216 (8), 141 (4), 109 (8), 69 (100), 41 (28).

**(2*E*, 4*Z*)-2-(2,2,2-trifluorotriéthylidène)-5,9-diméthyldéca-4,8-diénoate d'éthyle**



**Rdt** : 56 %

**IR** : 2968, 2932, 2859, 1730, 1668, 1270, 1131.

**RMN <sup>1</sup>H** : 1.29 (3H<sub>16</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.0 Hz), 1.56 (3H<sub>8</sub>, s), 1.67 (3H<sub>13</sub> et 3H<sub>14</sub>, bs), 2.01-2.13 (2H<sub>9</sub> et 2H<sub>10</sub>, m), 3.23 (2H<sub>5</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 6.5 Hz), 4.23 (2H<sub>15</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.0 Hz), 4.95-

5.13 (1H<sub>6</sub> et 1H<sub>11</sub>, m), 6.57 (1H<sub>3</sub>, q,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.5$  Hz).

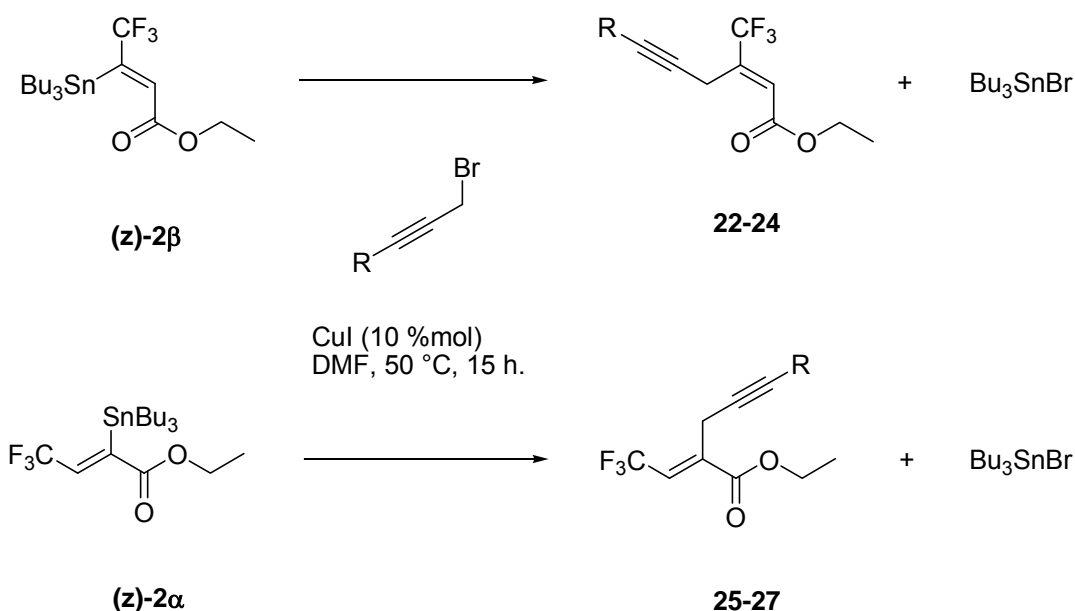
**RMN <sup>13</sup>C** : (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 13.9 (C<sub>16</sub>), 17.5 (C<sub>13</sub> ou C<sub>14</sub>), 23.3 (C<sub>8</sub>), 25.6 (C<sub>13</sub> ou C<sub>14</sub>), 26.3 (C<sub>10</sub>), 61.7 (C<sub>15</sub>), 31.9 (C<sub>5</sub>), 39.7 (C<sub>9</sub>), 119.6 (C<sub>6</sub>), 122.8 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 272.2$  Hz), 124.0 (C<sub>11</sub>), 124.9 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 35.3$  Hz), 131.7 (C<sub>12</sub>), 138.4 (C<sub>7</sub>). 143.1 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.2$  Hz), 165.7 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -58.6.

**SM** : m/z = 304 (M<sup>+</sup>, 3), 261 (10), 123 (33), 69 (100), 41 (45).

## Partie IV : Couplage du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2 $\beta$ et du (Z)-4,4,4-Trifluoro-2-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2 $\alpha$ avec des bromures propargyliques

### I. Mode opératoire général



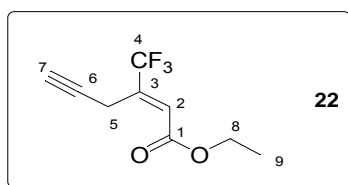
Dans un tricol de 50 mL, séché à la flamme et sous atmosphère d'argon, on introduit successivement 0,9 g (2 mmol) du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-2 $\beta$  [ou (Z)-4,4,4-trifluoro-2-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (Z)-3 $\alpha$ ] dilué dans 8 mL de DMF distillé et 20 mg de CuI (10 %mole). On additionne par la suite goutte à goutte (2 mmole) du bromure de propargyle dilué dans 2 mL de DMF. Le mélange réactionnel est agité 15 heures à 50 °C.

A la fin de la réaction, on laisse la solution revenir à température ambiante puis on ajoute 5 mL d'une solution aqueuse de fluorure de potassium et 10 mL d'acétate d'éthyle. On agite fortement pendant 2 heures pour transformer le bromure de tributylétain formé en

fluorure de tributylétain. On filtre sur célite le fluorure de tributylstannyle formé et la solution est extraite à l'éther diéthylique (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées (2 x 30 mL) par une solution saturée de chlorure d'ammonium et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, les produits obtenus sont chromatographiés sur silice (éther de pétrole/éther diéthylique : 100/0 puis 98/2).

## II. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

### (*E*)-3-trifluorométhylhex-2-én-5-ynoate d'éthyle



**Rdt** : 63 %

**IR** : 3314, 2961, 2928, 2128, 1730, 1677, 1377, 1186.

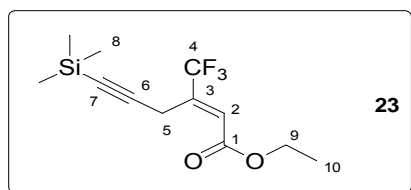
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.33 (3H<sub>9</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 2.03 (1H<sub>7</sub>, t,  $^4J_{2\text{H}} = 2.6$  Hz), 3.67 (2H<sub>5</sub>, d,  $^4J_{1\text{H}} = 2.6$  Hz), 4.27 (2H<sub>8</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 6.42 (1H<sub>2</sub>, s).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.0 (C<sub>9</sub>), 15.8 (C<sub>5</sub>), 61.4 (C<sub>8</sub>), 69.2 (C<sub>7</sub>), 79.9 (C<sub>6</sub>), 122.7 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.5$  Hz), 123.8 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.5$  Hz), 139.8 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.8$  Hz), 164.0 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -68.7.

**SM** : m/z = 178 (100), 161 (28), 133 (29), 113 (21), 102 (26).

### (*E*)-3-trifluorométhyl-6-triméthylsilyl-hex-2-én-5-ynoate d'éthyle



**Rdt** : 64 %

**IR** : 2963, 2133, 1743, 1637, 1395, 1252, 1172.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 0.21 (9H<sub>8</sub>, s), 1.27 (3H<sub>10</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 3.23 (2H<sub>5</sub>, s), 4.18 (2H<sub>9</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 5.99 (1H<sub>2</sub>, s).

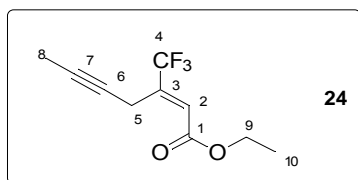
**RMN  $^{13}\text{C}$**  : -0.8 (3C<sub>8</sub>), 13.8 (C<sub>10</sub>), 37.0 (C<sub>5</sub>), 61.2 (C<sub>9</sub>), 97.7 (C<sub>6</sub>), 105.9 (C<sub>7</sub>), 118.0 (C<sub>2</sub>, q,

$^3J_{C-F} = 4.0$  Hz), 122.5 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{C-F} = 273.9$  Hz), 134.0 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{C-F} = 30.1$  Hz), 168.7 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}F$**  : -63.4.

**SM** : m/z = 278 (M<sup>+</sup>, 2), 263 (69), 111 (48), 81 (50), 77 (100).

**(E)-3-trifluorométhylhept-2-én-5-ynoate d'éthyle**



**Rdt** : 62 %

**IR** : 2963, 2926, 2241, 1731, 1676, 1376, 1185, 1136.

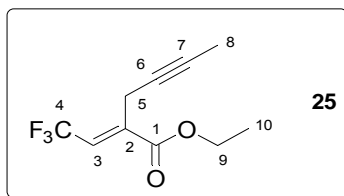
**RMN  $^1H$**  : 1.32 (3H<sub>10</sub>, t,  $^3J_{2H} = 7.2$  Hz), 1.76 (3H<sub>8</sub>, t,  $^3J_{2H} = 2.5$  Hz), 3.60 (2H<sub>5</sub>, q,  $^5J_{3H} = 2.5$  Hz), 4.26 (2H<sub>9</sub>, q,  $^3J_{3H} = 7.2$  Hz), 6.36 (1H<sub>2</sub>, s).

**RMN  $^{13}C$**  : 3.0 (C<sub>8</sub>), 13.7 (C<sub>10</sub>), 15.9 (C<sub>5</sub>), 61.0 (C<sub>9</sub>), 72.4 (C<sub>7</sub>), 76.4 (C<sub>6</sub>), 122.7 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{C-F} = 273.5$  Hz), 122.9 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{C-F} = 5.3$  Hz), 140.7 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{C-F} = 29.2$  Hz), 163.9 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}F$**  : -68.6.

**SM** : m/z = 220 (M<sup>+</sup>, 2), 192 (100), 175 (29), 127 (49), 96 (20).

**(E)-2-(2,2,2-trifluoroéthylidène)hex-4-ynoate d'éthyle**



**Rdt** : 78 %

**IR** : 2962, 2926, 2859, 2238, 1731, 1671, 1216, 1157, 1132.

**RMN  $^1H$**  : 1.35 (3H<sub>10</sub>, t,  $^3J_{2H} = 7.1$  z), 1.75 (3H<sub>8</sub>, t,  $^3J_{2H} = 2.4$  Hz), 3.35 (2H<sub>5</sub>, s), 4.31 (2H<sub>9</sub>, q,  $^3J_{3H} = 7.1$  Hz), 6.66 (1H<sub>3</sub>, q,  $^3J_{H-F} = 8.2$  Hz).

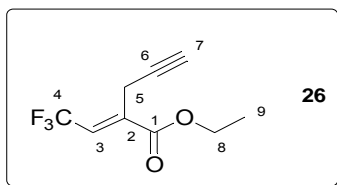
**RMN  $^{13}C$**  : 3.1 (C<sub>8</sub>), 13.8 (C<sub>10</sub>), 15.9 (C<sub>5</sub>), 62.0 (C<sub>9</sub>), 73.2 (C<sub>6</sub>), 76.9 (C<sub>7</sub>), 122.4 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{C-F} = 270.0$  Hz), 125.7 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{C-F} = 35.2$  Hz), 139.5 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{C-F} = 4.8$  Hz), 164.6

(C<sub>1</sub>).

**SM** : m/z = 200 [M<sup>+</sup>(-20), 8], 175 (25), 172 (100), 145 (19), 130 (38).

**RMN <sup>19</sup>F** : -59.4.

**(E)-2-(2,2,2-trifluoroéthylidène)pent-4-ynoate d'éthyle**



**Rdt** : 67 %

**IR** : 3312, 2988, 2127, 1730, 1671, 1363, 1218, 1158.

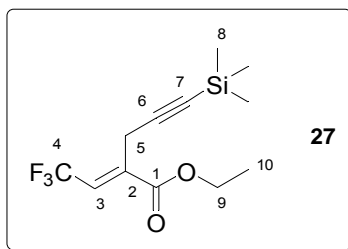
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.36 (3H<sub>9</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.2 Hz), 2.03 (1H<sub>7</sub>, t, <sup>4</sup>J<sub>2H</sub> = 2.6 Hz), 3.43 (2H<sub>5</sub>, s), 4.33 (2H<sub>8</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.2 Hz), 6.75 (1H<sub>3</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 8.2 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** : 13.8 (C<sub>9</sub>), 17.3 (C<sub>5</sub>), 62.2 (C<sub>8</sub>), 69.5 (C<sub>7</sub>), 78.5 (C<sub>6</sub>), 122.3 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 270.1 Hz), 126.8 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 35.3 Hz), 138.2 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 4.9 Hz), 163.3 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -58.9.

**SM** : m/z = 206 (M<sup>+</sup>, 2), 178 (17), 158 (100), 133 (18), 102 (31).

**(E)-2-(2,2,2-trifluoroéthylidène)-5-(triméthylsilyl)pent-4-ynoate d'éthyle**



**Rdt** : 57 %

**IR** : 2962, 2183, 1732, 1671, 1268, 1136.

**RMN <sup>1</sup>H** : 0.12 (9H<sub>8</sub>, s), 1.35 (3H<sub>10</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.0 Hz), 3.45 (2H<sub>5</sub>, s), 4.31 (2H<sub>9</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.0 Hz), 6.84 (1H<sub>3</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 8.0 Hz).

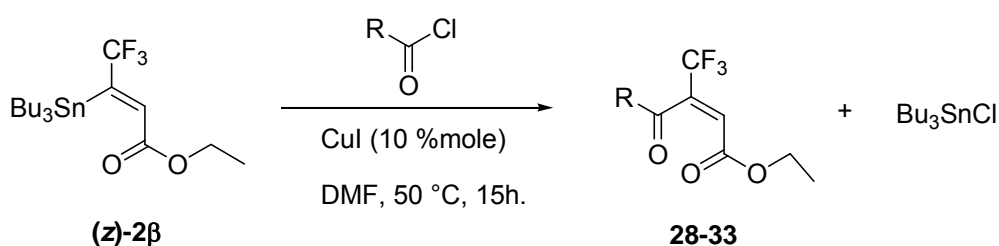
**RMN <sup>13</sup>C** : -0.3 (3C<sub>8</sub>), 14.0 (C<sub>10</sub>), 18.8 (C<sub>5</sub>), 61.1 (C<sub>9</sub>), 86.1 (C<sub>6</sub>), 100.3 (C<sub>7</sub>), 122.3 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.4 Hz), 126.4 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 37.6 Hz), 138.6 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 4.6 Hz), 164.6 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -59.2.

**SM** :  $m/z = 278$  ( $M^+$ , 3), 234 (13), 138 (22), 109 (35), 81 (38), 77 (100), 73 (39), 43 (9).

## Partie V : Couplage du (Z)-4,4,4-Trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle avec des chlorures d'acide

### I. Mode opératoire général

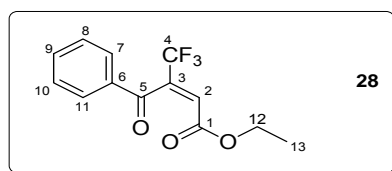


Dans un tricol de 50 mL, séché à la flamme et sous atmosphère d'argon, on introduit (2 mmoles) du chlorure d'acide dilué dans 2 mL de DMF préalablement dégazé à 0 °C et 20 mg de CuI (10 % mole). Puis on additionne goutte à goutte (2 mmoles) du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle **(Z)-2β** dilué dans 8 mL de DMF distillé. Le mélange réactionnel est agité 15 heures à 50 °C. En fin de réaction on laisse la solution revenir à température ambiante puis on ajoute 5 mL d'une solution aqueuse 1 M de fluorure de potassium et 10 mL d'acétate d'éthyle puis on agite fortement pendant 2 heures pour transformer le chlorure de tributylétain formé en fluorure de tributylétain. On filtre sur célite le fluorure de tributylstannyle formé et on extrait à l'éther diéthylique (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées (2 x 30 mL) par une solution saturée de chlorure d'ammonium et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, les produits obtenus sont chromatographiés sur silice (éther de pétrole/éther diéthylique = 100/0 puis 98/2).



## II. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

### (E)-3-benzoyl-4,4,4-trifluoro-but-2-énoate d'éthyle



**Rdt** : 71 %

**IR** : 1730, 1598, 1281, 1187, 908.

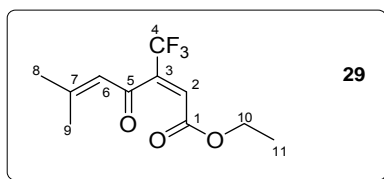
**RMN  $^1\text{H}$**  : ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) : 1.03 (3H<sub>13</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.0$  Hz), 4.02 (2H<sub>12</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.0$  Hz), 6.68 (1H<sub>2</sub>, q,  $^4J_{\text{H-F}} = 0.6$  Hz), 7.46-7.91 (5H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 13.6 (C<sub>13</sub>), 62.0 (C<sub>12</sub>), 121.1 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 274.0$  Hz), 126.6 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.3$  Hz), 129.0 (C<sub>7</sub> ou C<sub>11</sub>), 129.2 (C<sub>7</sub> ou C<sub>11</sub>), 130.7 (C<sub>8</sub> ou C<sub>10</sub>), 134.4 (C<sub>8</sub> ou C<sub>10</sub>), 134.6 (C<sub>9</sub>), 135.3 (C<sub>6</sub>), 142.7 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.0$  Hz), 163.0 (C<sub>1</sub>), 189.3 (C<sub>5</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -64.6

**SM** :  $m/z = 272$  ( $\text{M}^+$ , 9), 105 (100), 77 (51), 51 (21).

### (E)-6-méthyl-4-oxo-3-trifluorométhyl-hepta-2,5-diénoate d'éthyle



**Rdt** : 72 %

**IR** : 1727, 1679, 1631, 1596, 1268, 1148, 908.

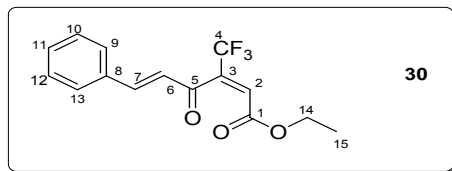
**RMN  $^1\text{H}$**  : ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) : 1.26 (3H<sub>11</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.0$  Hz), 1.97 (3H<sub>8</sub> ou 3H<sub>9</sub>, s), 2.24 (3H<sub>8</sub> ou 3H<sub>9</sub>, s), 4.23 (2H<sub>10</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.0$  Hz), 6.17 (1H<sub>6</sub>, s), 6.40 (1H<sub>2</sub>, q,  $^4J_{\text{H-F}} = 1.4$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.1 (C<sub>11</sub>), 62.2 (C<sub>10</sub>), 21.6 (C<sub>8</sub> ou C<sub>9</sub>), 28.2 (C<sub>8</sub> ou C<sub>9</sub>), 121.6 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 274.0$  Hz), 123.0 (C<sub>6</sub>), 125.0 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.5$  Hz), 145.0 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31.0$  Hz), 160.8 (C<sub>7</sub>), 163.8 (C<sub>1</sub>), 187.3 (C<sub>5</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -65.6.

**SM** : m/z = 205 (M<sup>+</sup>, 20), 177 (40), 157 (21), 83 (100), 55 (83).

**(2E,5E)-4-oxo-6-phényl-3-trifluorométhyl-hexa-2,5-diénoate d'éthyle**



**Rdt** : 86 %

**IR** : 1728, 1677, 1632, 1595, 1279, 1150, 915.

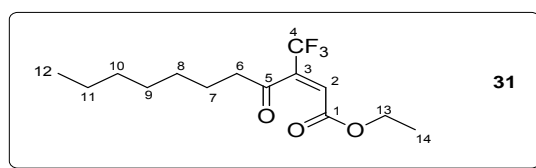
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.28 (3H<sub>15</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.1Hz), 4.17 (2H<sub>14</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.1 Hz), 6.61 (1H<sub>2</sub>, q, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 2.04 Hz), 6.90 (1H<sub>6</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 15.0 Hz), 7.36-7.42 (3H<sub>Ar</sub>, m), 7.46 (1H<sub>7</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 15.0 Hz), 7.52-7.58 (2H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.0 (C<sub>15</sub>), 62.2 (C<sub>14</sub>), 121.3 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.0 Hz), 125.8 (C<sub>6</sub>), 126.6 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6.0 Hz), 127.2 (C<sub>7</sub>), 128.8 (C<sub>11</sub>), 129.0 (C<sub>9</sub> ou C<sub>13</sub>), 129.3 (C<sub>9</sub> ou C<sub>13</sub>), 131.5 (C<sub>10</sub> ou C<sub>12</sub>), 134.0 (C<sub>10</sub> ou C<sub>12</sub>), 142.7 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.0Hz), 147.2 (C<sub>8</sub>), 163.1 (C<sub>1</sub>), 188.8 (C<sub>5</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -64.9

**SM** : m/z = 298 (M<sup>+</sup>, 2), 269 (65), 131 (79), 103 (100), 77 (89).

**(E)-4-oxo-3-trifluorométhyl-undéc-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 86 %

**IR** : 1733, 1650, 1275, 1183, 910.

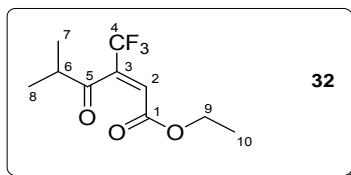
**RMN <sup>1</sup>H** : 0.82-1.70 (16H, m), 2.68 (3H<sub>14</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.1Hz), 4.22 (2H<sub>13</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.1Hz), 6.39 (1H<sub>2</sub>, q, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 1.2Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.0 (C<sub>12</sub>), 14.4 (C<sub>14</sub>), 22.0 (C<sub>11</sub>), 22.7 (C<sub>7</sub>), 23.0 (C<sub>9</sub>), 29.0 (C<sub>8</sub>), 29.3 (C<sub>10</sub>), 43.3 (C<sub>6</sub>), 62.2 (C<sub>13</sub>), 121.0 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 274.0Hz), 126.3 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 5.5Hz), 144.8 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 31.0Hz), 163.5 (C<sub>1</sub>), 199.0 (C<sub>5</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -65.2.

**SM** :  $m/z = 294$  ( $M^+$ , 4), 221 (15), 181 (40), 57 (71), 43 (79).

**(E)-5-méthyl-4-oxo-3-trifluorométhyl-hex-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 69 %

**IR** : 1729, 1680, 1650, 1282, 1148, 909.

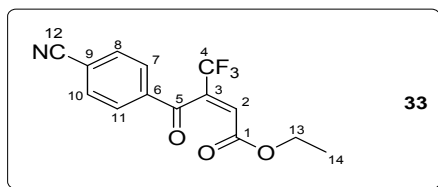
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.24 (3H<sub>7</sub> et 3H<sub>8</sub>, d,  $^3J_{\text{H}} = 7.0$  Hz), 1.33 (3H<sub>10</sub>, t,  $^3J_{\text{H}} = 7.0$  Hz), 2.90 (1H<sub>6</sub>, sept,  $^3J_{\text{H}} = 7.0$  Hz), 4.23 (2H<sub>9</sub>, q,  $^3J_{\text{H}} = 7.0$  Hz), 6.51 (1H<sub>2</sub>, q,  $^4J_{\text{H-F}} = 1.5$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.0 (C<sub>10</sub>), 17.5 (C<sub>7</sub> et C<sub>8</sub>), 41.3 (C<sub>6</sub>), 62.1 (C<sub>9</sub>), 126.0 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.5$  Hz), 121.0 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.0$  Hz), 144.0 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31.0$  Hz), 163.4 (C<sub>1</sub>), 203.0 (C<sub>5</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -64.0.

**SM** :  $m/z = 196$  ( $M^+ - 42$ , 64), 168 (100), 167 (89), 43 (44).

**(E)-3-(4-cyano-benzoyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 72 %

**IR** : 2180, 1722, 1626, 1607, 908.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.15 (3H<sub>14</sub>, t,  $^3J_{\text{H}} = 7.1$  Hz), 4.10 (2H<sub>13</sub>, q,  $^3J_{\text{H}} = 7.1$  Hz), 6.79 (1H<sub>2</sub>, q,  $^4J_{\text{H-F}} = 1.3$  Hz), 7.83 (H<sub>8</sub> et H<sub>10</sub>, d,  $^3J_{\text{H}} = 8.4$  Hz), 8.03 (H<sub>7</sub> et H<sub>11</sub>, d,  $^3J_{\text{H}} = 8.4$  Hz).

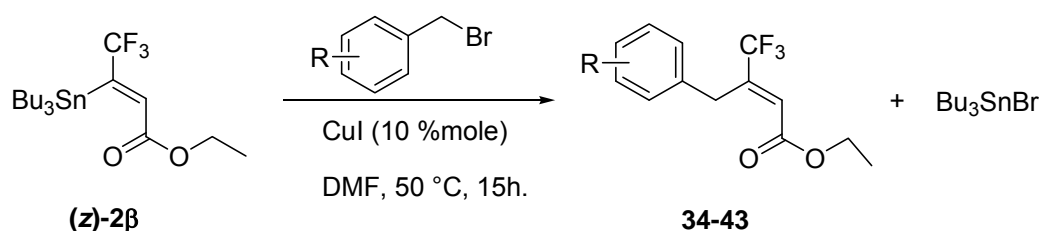
**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.7 (C<sub>14</sub>), 62.8 (C<sub>13</sub>), 117.0 (C<sub>12</sub>), 118.0 (C<sub>9</sub>), 121.3 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.0$  Hz), 128.0 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.0$  Hz), 129.6 (C<sub>7</sub> et C<sub>11</sub>), 138.4 (C<sub>6</sub>), 142.4 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.0$  Hz), 133.1 (C<sub>8</sub> et C<sub>10</sub>), 163.1 (C<sub>1</sub>), 188.7 (C<sub>5</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -64.4.

**SM** :  $m/z = 297$  ( $M^+$ , 4), 130 (100), 102 (49), 75 (24), 51 (15).

# Partie VI : Couplage cupro-catalysé du (Z)-4,4,4-Trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle avec des bromures benzyliques

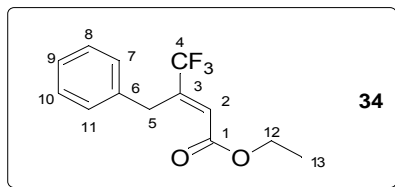
## I. Mode opératoire général



Dans un tricol de 50 mL, séché à la flamme et sous atmosphère d'argon, on introduit (2 mmoles) de (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle dilué dans 8 mL de DMF distillé et 20 mg de CuI (10% mol). Puis on additionne goutte à goutte un bromure benzylique (2 mmoles) dilué dans 2 mL de DMF. Le mélange réactionnel est agité 15 heures à 50 °C. En fin de réaction on laisse la solution revenir à température ambiante puis on ajoute 5 mL d'une solution aqueuse (1 M) de fluorure de potassium et 10 mL d'acétate d'éthyle puis on agite fortement pendant 2 heures pour transformer le bromure de tributylétain formé en fluorure de tributylétain. On filtre sur célite le fluorure de tributylstannyle formé et on extrait à l'éther diéthylique (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées (2 x 30 mL) par une solution saturée de chlorure d'ammonium et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, les produits obtenus sont chromatographiés sur silice (éther de pétrole/éther diéthylique : 100/0 puis 98/2).

## II. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

### (*E*)-4,4,4-trifluoro-3-benzylbut-2-énoate d'éthyle



**Rdt** : 15 %

**IR** : 3027, 2983, 2928, 1728, 1311, 1178.

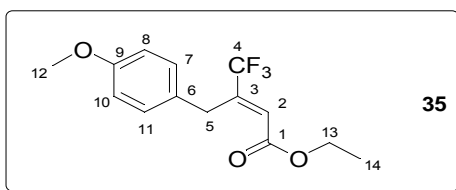
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.35 (3H<sub>13</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 4.15 (2H<sub>5</sub>, s), 4.29 (2H<sub>12</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.1$  Hz), 6.54 (1H<sub>2</sub>, s), .30 (5H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.5 (C<sub>13</sub>), 21.4 (C<sub>5</sub>), 60.8 (C<sub>12</sub>), 123.6 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 274.0$  Hz), 123.9 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.5$  Hz), 127.1 (C<sub>9</sub>), 128.7 (C<sub>7</sub> et C<sub>11</sub> ou C<sub>8</sub> et C<sub>10</sub>), 128.9 (C<sub>7</sub> et C<sub>11</sub> ou C<sub>8</sub> et C<sub>10</sub>), 137.1 (C<sub>6</sub>), 144,2 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.5$  Hz), 163.7 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -67.8.

**SM** : m/z = 258 (M<sup>+</sup>, 58), 213 (40), 212 (100), 185 (64), 165 (47), 146 (22), 133 (20), 115 (82), 91 (18).

### (*E*)-4,4,4-trifluoro-3-(4-méthoxybenzyl)but-2-énoate d'éthyle



**Rdt** : 21 %

**IR** : 2982, 2911, 2835, 1727, 1513, 1175.

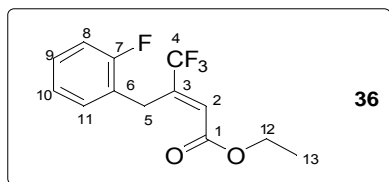
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.32 (3H<sub>14</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 3,79 (3H<sub>12</sub>, s), 4.04 (2H<sub>5</sub>, s), 4.22 (2H<sub>13</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.1\text{Hz}$ ), 6.46 (1H<sub>2</sub>, s), 6.83 (1H<sub>8</sub> et 1H<sub>10</sub>, d,  $^3J_{1\text{H}} = 8.4$  Hz), 7.18 (1H<sub>7</sub> et 1H<sub>11</sub>, d,  $^3J_{1\text{H}} = 8.4$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.5 (C<sub>14</sub>), 31.5 (C<sub>5</sub>), 55.6 (C<sub>12</sub>), 61.6 (C<sub>13</sub>), 114.3 (C<sub>8</sub> et C<sub>10</sub>), 123.5 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 6.0$  Hz), 123.7 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 274.0$  Hz), 129.0 (C<sub>6</sub>), 130.1 (C<sub>7</sub> et C<sub>11</sub>), 144,6 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.5$  Hz), 158.8 (C<sub>9</sub>), 165.1 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -67.7.

**SM** :  $m/z$  = 288 ( $\text{M}^+$ , 63), 243 (25), 242 (100), 214 (20), 211 (38), 190 (45), 145 (17), 103 (17), 77 (12).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(2-fluorobenzyl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 40 %

**IR** : 1730, 1493, 1311, 1233.

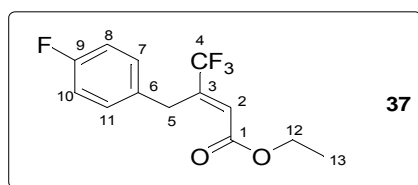
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.30 (3H<sub>13</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 4.16 (2H<sub>5</sub>, s), 4.25 (2H<sub>12</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.1$  Hz), 6.55 (1H<sub>2</sub>, s), 7.00-7.10 (1H<sub>8</sub> et 1H<sub>10</sub>, m), 7.21-7.30 (1H<sub>9</sub> et 1H<sub>11</sub>, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.4 (C<sub>5</sub>), 25.2 (C<sub>13</sub>), 61.7 (C<sub>12</sub>), 115.7 (C<sub>8</sub>, d,  $^2J_{\text{C-F}} = 22$  Hz), 115.7 (C<sub>10</sub>, d,  $^4J_{\text{C-F}} = 22$  Hz), 123.5 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.5$  Hz), 124.5 (C<sub>6</sub>, d,  $^2J_{\text{C-F}} = 3.5$  Hz), 124.7 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.5$  Hz), 128.9 (C<sub>9</sub>, d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.0$  Hz), 130.4 (C<sub>11</sub>, d,  $^3J_{\text{C-F}} = 2.5$  Hz), 144.7 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.0$  Hz), 161.3 (C<sub>7</sub>, d,  $^1J_{\text{C-F}} = 245.0$  Hz), 164.9 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -68.4 (C<sub>4</sub>F), -117.9 (C<sub>7</sub>F).

**SM** :  $m/z$  = 292 ( $\text{M}^+$ , 46), 246 (100), 183 (45), 151 (19), 133 (100), 109 (23), 83 (22).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(4-fluorobenzyl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 8 %

**IR** : 1728, 1509, 1311, 1261.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.32 (3H<sub>13</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 4.07 (2H<sub>5</sub>, s), 6.90-7.20 (1H<sub>8</sub> et 1H<sub>10</sub>, m), 4.26 (2H<sub>12</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 6.49 (1H<sub>2</sub>, s), 7.21-7.32 (1H<sub>7</sub> et 1H<sub>11</sub>, m).

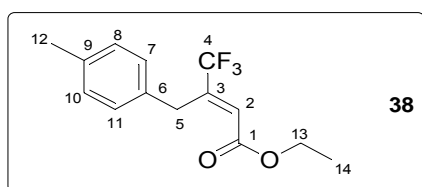
**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.5 (C<sub>13</sub>), 31.6 (C<sub>5</sub>), 61.7 (C<sub>12</sub>), 115.7 (C<sub>8</sub> et C<sub>10</sub>, d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.5$  Hz), 123.5 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.5$  Hz), 123.9 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.5$  Hz), 130.6 (C<sub>7</sub> et C<sub>11</sub>, d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8$  Hz), 132.6 (C<sub>6</sub>, d,  $^4J_{\text{C-F}} = 2.7$  Hz), 144.2 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.0$  Hz), 159.7 (C<sub>9</sub>, d,  $^1J_{\text{C-F}}$

= 250 Hz), 165 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -67.8 (C<sub>4</sub>F), -116.6 (C<sub>9</sub>F).

**SM** : m/z = 276 (M<sup>+</sup>, 13), 230 (36), 202 (14), 183 (21), 164 (23), 133 (100), 83 (22).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(4-méthylbenzyl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 11 %

**IR** : 1729, 1509, 1311, 1178.

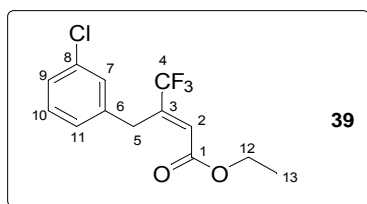
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.28 (3H<sub>14</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 6.3 Hz), 2.32 (3H<sub>12</sub>, s), 3.86 (2H<sub>5</sub>, s), 4.26 (2H<sub>13</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.1 Hz), 6.48 (1H<sub>2</sub>, s), 7.10-7.14 (4H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.5 (C<sub>14</sub>), 21.4 (C<sub>5</sub>), 32 (C<sub>12</sub>), 61.6 (C<sub>13</sub>), 123.5 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.5 Hz), 123.7 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6.0 Hz), 129 (C<sub>7</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>8</sub> et C<sub>10</sub>), 134 (C<sub>6</sub>), 136 (C<sub>9</sub>), 144.4 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.5 Hz), 165.1 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -66.7.

**SM** : m/z = 272 (M<sup>+</sup>, 51), 226 (100), 199 (28), 175 (30), 129 (67), 115 (22), 77 (18).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(3-chlorobenzyl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 3 %

**IR** : 2956, 2928, 2851, 1728, 1308, 1179.

**RMN <sup>1</sup>H** : 1.31 (3H<sub>13</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.2 Hz), 4.12 (2H<sub>5</sub>, s), 4.30 (2H<sub>12</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.1 Hz), 6.56 (1H<sub>2</sub>, s), 7.30-7.19 (4H<sub>Ar</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 2.3 Hz).

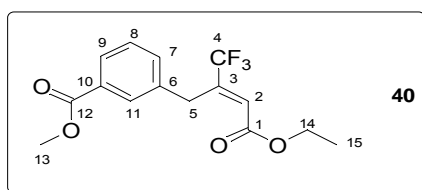
**RMN <sup>13</sup>C** : 14.5 (C<sub>13</sub>), 32.0 (C<sub>5</sub>), 61.8 (C<sub>12</sub>), 123.5 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.5 Hz), 124.4 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6.0 Hz), 127.3 (C<sub>11</sub>), 127.4 (C<sub>7</sub>), 129.1 (C<sub>9</sub>), 134.7 (C<sub>8</sub>), 130.0 (C<sub>10</sub>), 138.9

(C<sub>6</sub>), 143.4 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.0 Hz), 164,9 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -68.4

**SM** : m/z = 292 (M<sup>+</sup>, 46), 246 (43), 219 (100), 183 (45), 161 (18), 115 (28).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(3-méthoxycarbonylbenzyl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 13 %

**IR** : 1726, 1611, 1311, 1179.

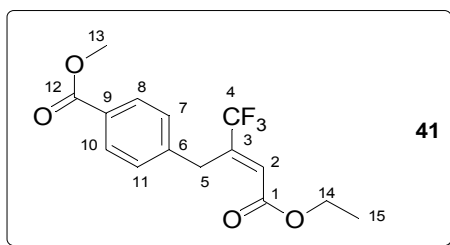
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.31 (3H<sub>15</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.0 Hz), 3.91 (3H<sub>13</sub>, s), 4.15 (2H<sub>5</sub>, s), 4.30 (2H<sub>14</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.2 Hz), 6.53 (1H<sub>2</sub>, s), 7.40-7.60 (1H<sub>7</sub> et 1H<sub>8</sub>, m), 8.05- 7.99 (1H<sub>9</sub>, dd, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>1H</sub> = 1.5 Hz), 8.15 (1H<sub>11</sub>, s).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.4 (C<sub>15</sub>), 61.7 (C<sub>14</sub>), 32.1 (C<sub>5</sub>), 61.7 (C<sub>13</sub>), 123.6 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 274.0 Hz), 124,4 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 5.5 Hz), 128.4 (C<sub>8</sub>), 128.9 (C<sub>11</sub>), 130.1 (C<sub>9</sub>), 130.8 (C<sub>10</sub>), 143.4 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.0 Hz), 137.4 (C<sub>6</sub>), 133.5 (C<sub>7</sub>), 165.5 (C<sub>12</sub>), 167.3 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -67.9.

**SM** : m/z = 316 (M<sup>+</sup>, 8), 270 (100), 238 (70), 211 (47), 183 (49), 164 (48), 129 (60), 59 (56).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(4-méthoxycarbonylbenzyl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 20 %

**IR** : 2983, 2955, 1726, 1611, 1311, 1179.

**RMN <sup>1</sup>H** : 1.30 (3H<sub>15</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.2 Hz), 3.91 (3H<sub>13</sub>, s), 4.16 (2H<sub>5</sub>, s), 4.22 (2H<sub>14</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> =



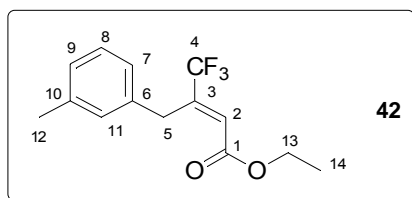
7.1 Hz), 6.54 (1H<sub>2</sub>, s), 7.32 (1H<sub>11</sub> et 1H<sub>7</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>IH</sub> = 8.1 Hz), 7.97 (1H<sub>8</sub> et 1H<sub>10</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>IH</sub> = 8.2 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.4 (C<sub>15</sub>), 32.3 (C<sub>5</sub>), 52.4 (C<sub>13</sub>), 61.7 (C<sub>14</sub>), 123.5 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.5 Hz), 124.5 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 6.0 Hz), 129.0 (C<sub>7</sub> et C<sub>11</sub>), 129.6 (C<sub>8</sub> et C<sub>10</sub>), 131.7 (C<sub>9</sub>), 142.6 (C<sub>6</sub>), 143.3 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.0 Hz), 165.5 (C<sub>12</sub>), 167.2 (C<sub>1</sub>),

**RMN <sup>19</sup>F** : -68.0.

**SM** : m/z = 316 (M<sup>+</sup>, 29), 226 (40), 238 (70), 211 (30), 183 (35), 133 (51), 115 (100), 59 (64), 49 (50).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(3-méthylbenzyl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 14 %

**IR** : 2926, 1729, 1311, 1180, 1134.

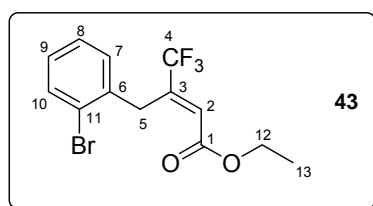
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.32 (3H<sub>14</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.1 Hz), 2.34 (3H<sub>12</sub>, s), 4.10 (2H<sub>5</sub>, s), 4.30 (2H<sub>13</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.1 Hz), 6.50 (1H<sub>2</sub>, s), 7.20-7.03 (4H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.5 (C<sub>14</sub>), 21.8 (C<sub>12</sub>), 32.3 (C<sub>5</sub>), 61.6 (C<sub>13</sub>), 123.5 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.5 Hz), 123.8 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 5.5 Hz), 126.0 (C<sub>7</sub>), 127.9 (C<sub>8</sub>), 128.8 (C<sub>9</sub>), 129.8 (C<sub>11</sub>), 138.5 (C<sub>6</sub>), 144.2 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.0 Hz), 136.9 (C<sub>10</sub>), 165.1 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -67.8.

**SM** : m/z = 272 (M<sup>+</sup>, 51), 226 (98), 199 (100), 179 (42), 129 (67), 77 (14).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(2-bromobenzyl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 23 %.

**IR** : 2983, 2936, 1727, 1308, 1180, 1134.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.32 (3H<sub>14</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 4.10 (2H<sub>5</sub>, s), 4.30 (2H<sub>13</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.1$  Hz), 6.53 (1H<sub>2</sub>, s), 7.42-7.15 (4H<sub>Ar</sub>, m).

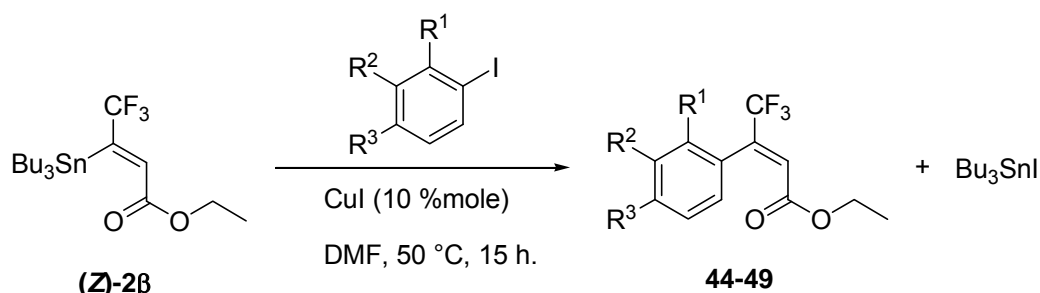
**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.4 (C<sub>13</sub>), 21.8 (C<sub>12</sub>), 31.92 (C<sub>5</sub>), 61.8 (C<sub>12</sub>), 122.9 (C<sub>8</sub>), 123.3 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 249.0$  Hz), 124.6 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.5$  Hz), 127.7 (C<sub>11</sub>), 130.4 (C<sub>9</sub>), 132.0 (C<sub>7</sub>), 139.3 (C<sub>10</sub>), 143.4 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.0$  Hz), 141.9 (C<sub>6</sub>), 164.9 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -67.9

**SM** : m/z = 337 (M<sup>+</sup>, 9), 336 (11), 261 (12), 212 (45), 183 (75), 161 (73), 133 (59), 115 (100), 63 (17).

## Partie VII : Couplage du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle avec des iodures aromatiques

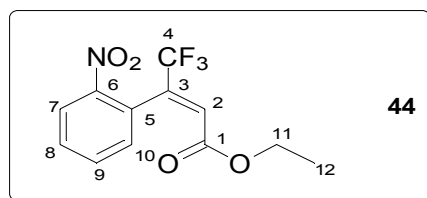
### I. Mode opératoire général



Dans un tricol de 50 mL, séché à la flamme et sous atmosphère d'argon, on introduit (2 mmoles) du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle (**(Z)-2β**) dilué dans 8 mL de DMF distillé et 20 mg de CuI (10% mol). On additionne par la suite goutte à goutte (2 mmoles) d'iodure aromatique dilué dans 2 mL de DMF. Le mélange réactionnel est agité 15 heures à 50 °C. En fin de réaction, on laisse la solution revenir à température ambiante puis on ajoute 5 mL d'une solution aqueuse (1M) de fluorure de potassium et 10 mL d'acétate d'éthyle. On agite fortement pendant 2 heures pour transformer l'iodure de tributylétain formé en fluorure de tributylétain. On filtre sur célite le fluorure de tributylstannyle formé et on extrait à l'éther diéthylique (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées (2 x 30 mL) par une solution saturée de chlorure d'ammonium et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, les produits obtenus sont chromatographiés sur silice (éther de pétrole/éther diéthylique : 100/0 puis 98/2).

## II. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

### (*E*)-4,4,4-trifluoro-3-(2-nitrophényl)but-2-énoate d'éthyle



**Rdt** : 51 %

**IR** : 1723, 1531, 1349, 1283, 1188.

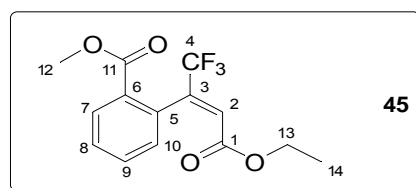
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.10 (3H<sub>12</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.1 Hz), 4.03 (2H<sub>11</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.0 Hz), 6.65 (1H<sub>2</sub>, s), 7.32-8.31 (4H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.0 (C<sub>12</sub>), 61.7 (C<sub>11</sub>), 122.3 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.5 Hz), 125.0 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 5.0 Hz), 125.2 (C<sub>7</sub>), 127.3 (C<sub>10</sub>), 130.8 (C<sub>5</sub>), 131.1 (C<sub>8</sub>), 133.9 (C<sub>9</sub>), 141.5 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.0 Hz), 148.4 (C<sub>6</sub>), 165.9 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -66.7.

**SM** : m/z = 289 (M<sup>+</sup>, 10), 261 (38), 233 (100), 188 (2), 119 (13), 69 (10).

### (*E*)-4,4,4-trifluoro-3-(2-acétylphényl)but-2-énoate d'éthyle



**Rdt** : 32 %

**IR** : 2989, 2956, 1731, 1283, 1185, 1129, 1084.

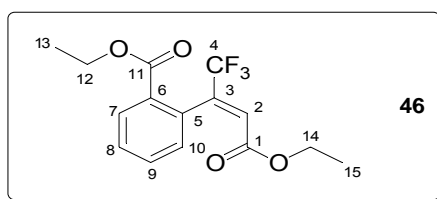
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.03 (3H<sub>14</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.1 Hz), 3.85 (3H<sub>12</sub>, s), 4.03 (2H<sub>13</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.2 Hz), 6.58 (1H<sub>2</sub>, s), 7.20-8.15 (4H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 13.6 ( $\text{C}_{14}$ ), 52.1 ( $\text{C}_{12}$ ), 60.8 ( $\text{C}_{13}$ ), 122.2 ( $\text{C}_4$ , q,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 273.3$  Hz), 123.2 ( $\text{C}_2$ , q,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 4.9$  Hz), 129.1 ( $\text{C}_{10}$ ), 129.7 ( $\text{C}_6$ ), 129.9 ( $\text{C}_8$ ), 130.5 ( $\text{C}_7$ ), 132.0 ( $\text{C}_9$ ), 132.7 ( $\text{C}_5$ ), 142.2 ( $\text{C}_3$ , q,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 25.5$  Hz), 163.8 ( $\text{C}_1$ ), 166.1 ( $\text{C}_{11}$ ).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -67.1.

**SM** :  $m/z = 243$  ( $\text{M}^+ - 59$ , 3), 229 (100), 186 (4), 129 (2).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(2-éthanoyphényl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 29 %

**IR** : 2984, 2939, 1724, 1283, 1185, 1130.

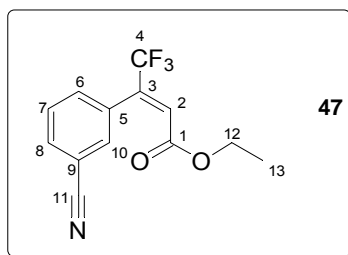
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.05 ( $3\text{H}_{14}$ , t,  $^3\text{J}_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 1.35 ( $3\text{H}_{13}$ , t,  $^3\text{J}_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 4.03 ( $2\text{H}_{13}$ , q,  $^3\text{J}_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 4.33 ( $2\text{H}_{12}$ , q,  $^3\text{J}_{3\text{H}} = 7.1$  Hz), 6.58 ( $1\text{H}_2$ , s), 7.60-7.20 ( $3\text{H}_{\text{Ar}}$ , m), 8.10 ( $1\text{H}_7$ , dd,  $^3\text{J}_{1\text{H}} = 7.2$  Hz,  $^4\text{J}_{1\text{H}} = 1.9$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.0 ( $\text{C}_{13}$ ), 14.4 ( $\text{C}_{15}$ ), 61.3 ( $\text{C}_{14}$ ), 61.6 ( $\text{C}_{12}$ ), 122.7 ( $\text{C}_4$ , q,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 273.0$  Hz), 123.7 ( $\text{C}_2$ , q,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 4.5$  Hz), 129.5 ( $\text{C}_{10}$ ), 130.1 ( $\text{C}_6$ ), 130.7 ( $\text{C}_8$ ), 131.0 ( $\text{C}_7$ ), 133.0 ( $\text{C}_9$ ), 140.5 ( $\text{C}_5$ ), 144.6 ( $\text{C}_3$ , q,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 31.0$  Hz), 164.2 ( $\text{C}_1$ ), 166.1 ( $\text{C}_{11}$ ).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -67.2.

**SM** :  $m/z = 243$  ( $\text{M}^+ - 73$ , 71), 215 (100), 199 (12), 151 (10).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(3-cyanophényl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 21 %

**IR** : 2985, 2961, 2928, 2234, 1732, 1286, 1258, 1184, 1136, 1028.

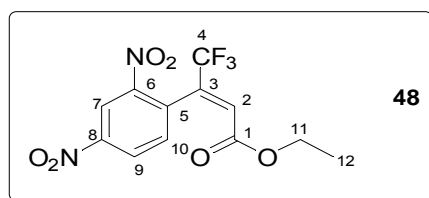
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.12 (3H<sub>13</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 4.08 (2H<sub>12</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.1$  Hz), 6.68 (1H<sub>2</sub>, s), 7.47-7.52 (4H<sub>Ar</sub>, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.2 (C<sub>13</sub>), 61.9 (C<sub>12</sub>), 113.2 (C<sub>9</sub>), 118.4 (C<sub>11</sub>), 122.4 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.0$  Hz), 126.4 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.0$  Hz), 129.6 (C<sub>7</sub>), 140.9 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31.5$  Hz), 132.7 (C<sub>5</sub>), 130.7 (C<sub>6</sub>), 133.3 (C<sub>8</sub>), 133.6 (C<sub>10</sub>), 163.7 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -67.9.

**SM** : m/z = 269 (M<sup>+</sup>, 51), 243 (67), 224 (100), 197 (24), 176 (86), 127 (36), 75 (12).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(2,4-dinitrophenyl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 63 %

**IR** : 3106, 1726, 1602, 1535, 1345, 1282, 1137, 1024, 791.

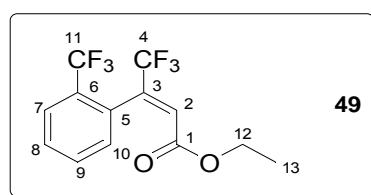
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.12 (3H<sub>12</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 4.07 (2H<sub>12</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.1$  Hz), 6.73 (1H<sub>2</sub>, s), 7.59 (1H<sub>10</sub>, d,  $^3J_{1\text{H}} = 8.4$  Hz), 8.56 (1H<sub>9</sub>, dd,  $^3J_{1\text{H}} = 8.4$  Hz,  $^4J_{1\text{H}} = 2.2$  Hz), 9.08 (1H<sub>7</sub>, d,  $^4J_{1\text{H}} = 2.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.0 (C<sub>12</sub>), 61.3 (C<sub>11</sub>), 120.6 (C<sub>7</sub>), 126.0 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.5$  Hz), 121.9 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.5$  Hz), 128.1 (C<sub>10</sub>), 132.7 (C<sub>9</sub>), 133.3 (C<sub>5</sub>), 139.7 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32$  Hz), 148.8 (C<sub>6</sub> et C<sub>8</sub>), 163.4 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -66.5.

**SM** : m/z = 288 [M<sup>+</sup>(-NO<sub>2</sub>), 14], 260 (100), 214 (35), 169 (17), 119 (12), 99 (10), 75 (13).

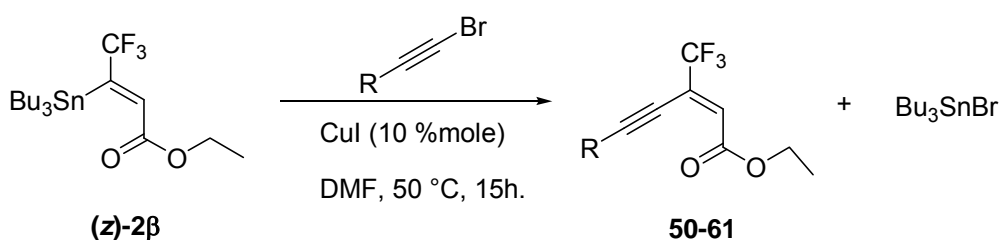
**(E)-4,4,4-trifluoro-3-[2-(trifluorométhyl)phényl]but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 42 %  
**IR** : 1738, 1581, 1316, 1128, 1037, 768.  
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.10 (3H<sub>13</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 4.06 (2H<sub>12</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 6.72 (1H<sub>2</sub>, s), 7.37-7.66 (3H<sub>Ar</sub>, m), 7.78 (1H<sub>7</sub>, dd,  $^3J_{1\text{H}} = 6.7$  Hz,  $^4J_{1\text{H}} = 2.1$  Hz).  
**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.8 (C<sub>13</sub>), 61.5 (C<sub>12</sub>), 121.3 (C<sub>6</sub>), 121.4 (C<sub>11</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.0$  Hz), 122.4 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.5$  Hz), 127.0 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.5$  Hz), 127.1 (C<sub>7</sub>), 129.2 (C<sub>5</sub>), 129.7 (C<sub>10</sub>), 130.4 (C<sub>8</sub>), 131.9 (C<sub>9</sub>), 141.3 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.0$  Hz), 163.6 (C<sub>1</sub>).  
**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -67.1 (C<sub>4</sub>F), -59.3 (C<sub>11</sub>F).  
**SM** : m/z = 243 (M<sup>+</sup> - 69, 80), 215 (100), 169 (21), 151 (30), 95 (2), 51 (3).

## Partie VIII : Couplage du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut -2-énoate d'éthyle avec des bromoalcynes

### I- Mode opératoire général

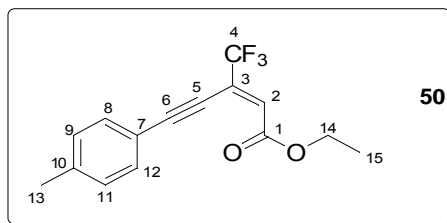


Dans un tricol de 50 mL, séché à la flamme et sous atmosphère d'argon, on introduit (2 mmoles) du (Z)-4,4,4-trifluoro-3-tributylstannylbut-2-énoate d'éthyle **(Z)-2β** dilué dans 8 mL de DMF distillé et (10% mol) de CuI. On additionne goutte à goutte (2 mmoles) du bromoalcyne dilué dans 2 mL de DMF. Le mélange réactionnel est agité 15 heures à 50 °C. En fin de réaction on laisse la solution revenir à température ambiante puis on ajoute 5 mL d'une solution aqueuse (1M) de fluorure de potassium et 10 mL d'acétate d'éthyle. On agite fortement par la suite pendant 2 heures pour transformer le bromure de tributylétain formé en fluorure de tributylétain. On filtre sur célite le fluorure de tributylstannyle formé et on extrait à l'éther diéthylique (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées (2 x 30 mL) par une solution saturée de chlorure d'ammonium et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, les produits obtenus sont chromatographiés sur silice (éther de pétrole/éther diéthylique = 100/0 puis 98/2).



## II. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

### (E)-3-(trifluorométhyl)-5-(4-tolyl)pent-2-én-4-ynoate d'éthyle



**Rdt** : 81 %

**IR** : 2985, 2926, 2873, 2205, 1731, 1633.

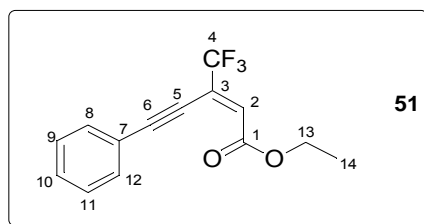
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.37 (3H<sub>12</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 2.40 (1H<sub>13</sub>, s), 4.32 (2H<sub>11</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 6.62 (1H<sub>2</sub>, s), 7.20 (1H<sub>9</sub> et 1H<sub>11</sub>, d,  $^3J_{1\text{H}} = 5.2$  Hz,  $^4J_{1\text{H}} = 1.1$  Hz), 7.50 (1H<sub>8</sub> et 1H<sub>12</sub>, d,  $^3J_{1\text{H}} = 5.4$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.1 (C<sub>15</sub>), 61.3 (C<sub>14</sub>), 21.6 (C<sub>13</sub>), 80.4 (C<sub>5</sub>), 104.1 (C<sub>7</sub>), 104.6 (C<sub>10</sub>), 118.3 (C<sub>6</sub>), 120.9 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.5$  Hz), 126.1 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 34.7$  Hz), 127.1 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$  Hz), 129.3 (C<sub>9</sub> et C<sub>11</sub>), 132.2 (C<sub>8</sub> et C<sub>12</sub>), 163.5 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -67.3.

**SM** : m/z = 282 (M<sup>+</sup>, 100), 254 (61), 237 (56), 209 (28), 206 (78), 139 (98), 115 (23), 89 (13), 63 (11).

### (E)-3-(trifluorométhyl)-5-phénylpent-2-én-4-ynoate d'éthyle



**Rdt** : 77 %

**IR** : 3085, 2985, 2939, 2873, 2208, 1732, 1634.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.36 (3H<sub>14</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 6.9$  Hz), 4.32 (2H<sub>11</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 6.66 (1H<sub>2</sub>, bq,  $^4J_{\text{H-F}} = 1.2$  Hz), 7.38-7.62 (5H<sub>Ar</sub>, m).

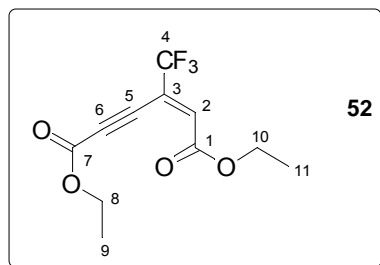
**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.1 (C<sub>14</sub>), 61.3 (C<sub>13</sub>), 80.7 (C<sub>5</sub>), 103.5 (C<sub>6</sub>), 120.9 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.5$  Hz), 121.3 (C<sub>7</sub>), 125.9 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 34.8$  Hz), 127.7 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.4$  Hz), 128.4 (C<sub>9</sub>

et C<sub>11</sub>), 130.0 (C<sub>10</sub>), 132.3 (C<sub>8</sub> et C<sub>12</sub>), 163.3 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -67.4.

**SM** : m/z = 269 (M<sup>+</sup>, 96), 240 (62), 223 (66), 192 (100), 126 (92), 77 (21).

**(E)-3-(trifluorométhyl)hex-2-en-4-ynedioate d'éthyle**



**Rdt** : 73 %

**IR** : 3085, 2988, 2943, 2910, 2232, 1720, 1646, 1291.

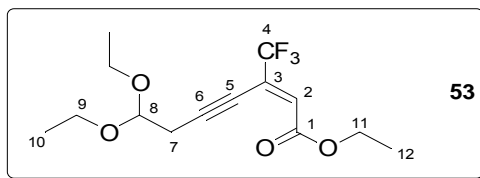
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.31 (3H<sub>11</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.2 Hz), 1.32 (3H<sub>9</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.2 Hz), 4.28 (2H<sub>10</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 6.9 Hz), 4.29 (2H<sub>8</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.2 Hz), 6.80 (1H<sub>2</sub>, s).

**RMN <sup>13</sup>C** : 13.8 (C<sub>9</sub> et C<sub>11</sub>), 62.0 (C<sub>8</sub> et C<sub>10</sub>), 62.7 (C<sub>5</sub>), 91.4 (C<sub>6</sub>), 119.8 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.Hz), 123.2 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 35.9 Hz), 133.6 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 4.3 Hz), 152.3 (C<sub>7</sub>), 162.1 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -66.9.

**SM** : m/z = 219 (M<sup>+</sup>- 45, 37), 191 (100), 164 (44), 147 (65), 136 (18), 103 (61), 75 (40), 45 (10).

**(E)-7,7-diéthoxy-3-(trifluorométhyl)hept-2-én-4-ynoate d'éthyle**



**Rdt** : 89 %

**IR** : 2980, 2935, 2225, 1733, 1636, 1288, 1028, 671.

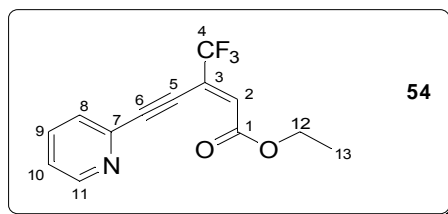
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.22 (6H<sub>10</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 6.9 Hz), 1.31 (3H<sub>12</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 6.9 Hz), 2.82 (2H<sub>7</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>1H</sub> = 5.7 Hz), 3.54-3.74 (4H<sub>9</sub>, m), 4.25 (2H<sub>11</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.2 Hz), 4.75 (1H<sub>8</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 5.7 Hz), 6.57 (1H<sub>2</sub>, s).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.0 ( $\text{C}_{12}$ ), 15.0 ( $2\text{C}_{10}$ ), 26.4 ( $\text{C}_7$ ), 61.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 62.1 ( $2\text{C}_9$ ), 73.4 ( $\text{C}_5$ ), 100.3 ( $\text{C}_8$ ), 120.8 ( $\text{C}_4$ , q,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 273.4$  Hz), 126.0 ( $\text{C}_3$ , q,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 34.6$  Hz), 127.8 ( $\text{C}_2$ , q,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 4.4$  Hz), 130.8 ( $\text{C}_6$ ), 163.2 ( $\text{C}_1$ ).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -67.9.

**MS** :  $m/z = 289$  ( $\text{M}^+ - 19$ , 11), 261 (45), 233 (10), 119 (10).

**(E)-3-(trifluorométhyl)-5-(pyridin-2-yl)pent-2-én-4-ynoate d'éthyle**



**Rdt** : 64 %

**IR** : 3059, 2986, 2939, 2215, 1732, 1636, 1191.

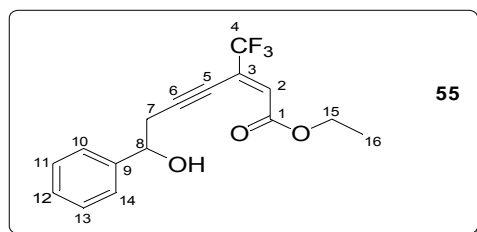
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.32 ( $3\text{H}_{13}$ , t,  $^3\text{J}_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 4.30 ( $2\text{H}_{11}$ , q,  $^3\text{J}_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 3.54-3.74 ( $4\text{H}_9$ , m), 6.72 ( $1\text{H}_2$ , bq,  $^4\text{J}_{\text{H-F}} = 1.2$  Hz), 7.29-7.34 ( $\text{H}_9$  ou  $\text{H}_{10}$ , m), 7.58-7.62 ( $\text{H}_8$ , m), 7.68-7.71 ( $\text{H}_9$  ou  $\text{H}_{10}$ , m), 8.70 ( $\text{H}_{11}$ , m).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.0 ( $\text{C}_{13}$ ), 61.6 ( $\text{C}_{12}$ ), 79.2 ( $\text{C}_5$ ), 120.7 ( $\text{C}_4$ , q,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 273.7$  Hz), 124.1 ( $\text{C}_6$ ), 125.3 ( $\text{C}_3$ , q,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 35.1$  Hz), 128.2 ( $\text{C}_8$ ), 129.1 ( $\text{C}_2$ , q,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 4.1$  Hz), 136.2 ( $\text{C}_9$  et  $\text{C}_{10}$ ), 141.7 ( $\text{C}_7$ ), 150.4 ( $\text{C}_{11}$ ), 163.0 ( $\text{C}_1$ ).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -67.1.

**MS** :  $m/z = 269$  ( $\text{M}^+$ , 17), 225 (24), 197 (22), 176 (12), 128 (100), 78 (34), 74 (12).

**(E)-3-(trifluorométhyl)-7-hydroxy-7-phénylhept-2-én-4-ynoate d'éthyle**



**Rdt** : 79 %

**IR** : 3500, 3065, 3032, 2985, 2908, 2221, 1717, 1633, 1028.

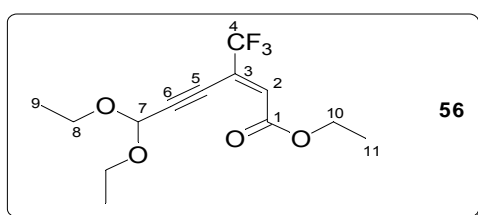
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.32 ( $3\text{H}_{16}$ , t,  $^3\text{J}_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 2.87 ( $2\text{H}_7$ , d,  $^3\text{J}_{1\text{H}} = 6.6$  Hz), 2.89 (OH, bs), 4.28 ( $2\text{H}_{15}$ , q,  $^3\text{J}_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 6.66 ( $1\text{H}_2$ , s), 5.01 ( $1\text{H}_8$ , t,  $^3\text{J}_{2\text{H}} = 6.6$  Hz), 7.30-7.51 ( $5\text{H}_{\text{Ar}}$ , m).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 13.8 ( $\text{C}_{16}$ ), 31.4 ( $\text{C}_7$ ), 61.5 ( $\text{C}_{15}$ ), 71.8 ( $\text{C}_5$ ), 74.9 ( $\text{C}_8$ ), 103.5 ( $\text{C}_6$ ), 120.5 ( $\text{C}_4$ , q,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 273.5$  Hz), 125.5 ( $\text{C}_{10}$  et  $\text{C}_{14}$  ou  $\text{C}_{11}$  et  $\text{C}_{13}$ ), 125.6 ( $\text{C}_2$ , q,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 4.2$  Hz), 126.5 ( $\text{C}_3$ , q,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 35.0$  Hz), 127.6 ( $\text{C}_{12}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{10}$  et  $\text{C}_{14}$  ou  $\text{C}_{11}$  et  $\text{C}_{13}$ ), 142.1 ( $\text{C}_9$ ), 163.7 ( $\text{C}_1$ ).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -67.7.

**MS** :  $m/z = 265$  ( $\text{M}^+ - 47$ , 2), 206 (29), 178 (82), 130 (13), 107 (100), 102 (15), 79 (86), 77 (51), 63 (13).

**(2E)-6,6-Diéthoxy-3-trifluorométhylhex-2-én-4-ynoate d'éthyle**



**Rdt** : 78 %

**IR** : 2980, 2930, 2220, 1735, 1635.

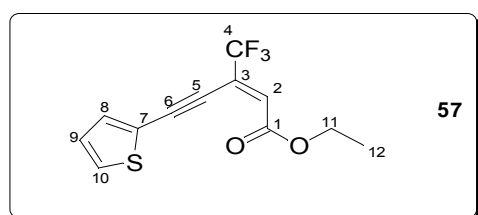
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.17 (6H<sub>9</sub>, t,  $^3\text{J}_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 1.25 (3H<sub>11</sub>, t,  $^3\text{J}_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 3.58 (2H<sub>8</sub>, dq,  $^3\text{J}_{3\text{H}} = 7.1$  Hz,  $^2\text{J}_{1\text{H}} = -9.5$  Hz), 3.72 (2H<sub>8</sub>, dq,  $^3\text{J}_{3\text{H}} = 7.1$  Hz,  $^2\text{J}_{1\text{H}} = -9.5$  Hz), 4.20 (2H<sub>10</sub>, q,  $^3\text{J}_{3\text{H}} = 7.1$  Hz), 5.40 (1H<sub>7</sub>, s), 6.58 (1H<sub>2</sub>, bq,  $^4\text{J}_{\text{H-F}} = 0.9$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 13.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 14.9 ( $\text{C}_9$ ), 61.2 ( $\text{C}_8$ ), 61.5 ( $\text{C}_{10}$ ), 75.4 ( $\text{C}_5$  ou  $\text{C}_6$ ), 91.3 ( $\text{C}_7$ ), 98.3 ( $\text{C}_5$  ou  $\text{C}_6$ ), 120.7 ( $\text{C}_4$ , q,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 275.0$  Hz), 124.6 ( $\text{C}_3$ , q,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 35.3$  Hz), 130.1 ( $\text{C}_2$ , q,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 3.9$  Hz), 162.7 ( $\text{C}_1$ ).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -71.3.

**SM** :  $m/z = 249$  [ $\text{M}^+ - (\text{OEt})$ , 2], 103 (63), 75 (58), 47 (100).

**(2E)-3-Trifluorométhyl-6-(2'-thiophényl)pent-2-én-4-ynoate d'éthyle**



**Rdt** : 68 %

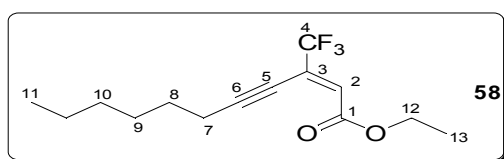
**IR** : 3080, 2980, 2195, 1720, 1630.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.33 (3H<sub>12</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.1$  Hz), 4.28 (2H<sub>11</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.1$  Hz), 6.57 (1H<sub>2</sub>, q,  $^4J_{\text{H-F}} = 1.0$  Hz), 7.02 (1H<sub>9</sub>, bt,  $^3J_{1\text{H}+1\text{H}} = 4.1$  Hz), 7.38-7.43 (1H<sub>8</sub> et 1H<sub>10</sub>, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.1 (C<sub>12</sub>), 61.4 (C<sub>11</sub>), 85.0 (C<sub>5</sub> ou C<sub>6</sub>), 96.9 (C<sub>5</sub> ou C<sub>6</sub>), 120.8 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 276.0$  Hz), 121.0 (C<sub>7</sub>), 125.6 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 35.3$  Hz), 127.1 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.3$  Hz), 127.5 (C<sub>8</sub>), 130.3 (C<sub>8</sub> ou C<sub>10</sub>), 134.7 (C<sub>8</sub> ou C<sub>10</sub>), 163.3 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -68.8.

**(E)-3-(trifluorométhyl)undéc-2-èn-4-ynoate d'éthyle**



**Rdt** : 58 %

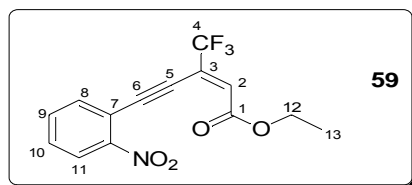
**IR** : 2197, 1730, 1632

**RMN  $^1\text{H}$**  : 0.91 (3H<sub>12</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 1.25-1.68 (2H<sub>8</sub>, 2H<sub>9</sub>, 2H<sub>10</sub> et 2H<sub>11</sub>, m), 1.32 (3H<sub>14</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 2.48 (2H<sub>7</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 6.9$  Hz), 4.26 (2H<sub>13</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 6.54 (1H<sub>2</sub>, s).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 13.9 (C<sub>12</sub>), 14.1 (C<sub>14</sub>), 20.0 (C<sub>7</sub>), 22.5/27.9/28.4/31.2 (C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub> et C<sub>11</sub>), 61.2 (C<sub>13</sub>), 72.2 (C<sub>5</sub>), 106.6 (C<sub>6</sub>), 120.9 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.3$  Hz), 126.4 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 34.6$  Hz), 127.1 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.2$  Hz), 163.5 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -68.0.

**(E)-3-(trifluorométhyl)-5-(2-nitrophényl)pent-2-èn-4-ynoate d'éthyle**



**Rdt** : 51%

**IR** : 2188, 1725, 1625, 1150

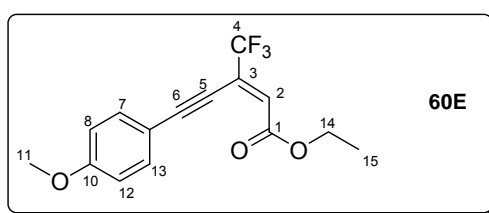
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.34 (3H<sub>14</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 4.33 (2H<sub>13</sub>, q,  $^3J_{\text{H}} = 7.2$  Hz), 6.73 (1H<sub>2</sub>, q,  $^4J_{\text{H-F}} = 1.2$  Hz), 7.58 (1H<sub>9</sub>, bdt,  $^3J_{1\text{H}} = 8.1$  Hz,  $^4J_{1\text{H}} = 1.5$  Hz), 7.67 (1H<sub>10</sub>, btd,  $^3J_{1\text{H}+1\text{H}} = 7.5$  Hz,

$^4J_{\text{IH}} = 1.5 \text{ Hz}$ ), 7.80 (1H<sub>8</sub>, dd,  $^3J_{\text{IH}} = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{IH}} = 1.5 \text{ Hz}$ ), 8.16 (1H<sub>11</sub>, dd,  $^3J_{\text{IH}} = 8.1 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{IH}} = 1.2 \text{ Hz}$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.2 (C<sub>14</sub>), 87.0 (C<sub>5</sub>), 61.8 (C<sub>13</sub>), 97.7 (C<sub>7</sub>), 117.1 (C<sub>11</sub>), 120.9 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.8 \text{ Hz}$ ), 125.0 (C<sub>8</sub>), 125.5 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 35.2 \text{ Hz}$ ), 129.9 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.1 \text{ Hz}$ ), 130.6 (C<sub>10</sub>), 133.3 (C<sub>9</sub>), 135.7 (C<sub>6</sub>), 149.3 (C<sub>12</sub>), 163.2 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -67.0.

**(E)-3-(trifluorométhyl)-5-(4-méthoxyphényl)pent-2-én-4-ynoate d'éthyl**



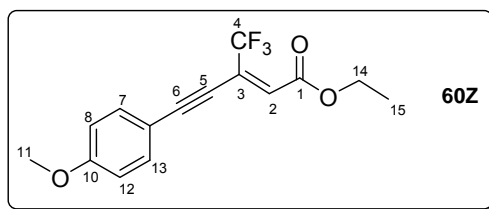
**IR** : 2192, 1729, 1633, 1152

**RMN <sup>1</sup>H** : 1.35 (3H<sub>15</sub>, t,  $^3J_{\text{2H}} = 6.9 \text{ Hz}$ ), 3.84 (3H<sub>11</sub>, s), 4.22 (2H<sub>14</sub>, q,  $^3J_{\text{3H}} = 7.1 \text{ Hz}$ ), 6.59 (1H<sub>2</sub>, q,  $^4J_{\text{H-F}} = 0.9 \text{ Hz}$ ), 6.89 (1H<sub>9</sub> et 1H<sub>12</sub>, d,  $^3J_{\text{1H}} = 9.0 \text{ Hz}$ ), 7.54 (1H<sub>8</sub> et 1H<sub>13</sub>, d,  $^3J_{\text{1H}} = 9.0 \text{ Hz}$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.5 (C<sub>15</sub>), 55.5 (C<sub>11</sub>), 61.2 (C<sub>14</sub>), 81.3 (C<sub>5</sub>), 114.2 (C<sub>7</sub>), 114.3 (C<sub>9</sub> et C<sub>12</sub>), 121.1 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.6 \text{ Hz}$ ), 126.4 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.6 \text{ Hz}$ ), 126.2 (C<sub>6</sub>), 126.6 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.2 \text{ Hz}$ ), 134.2 (C<sub>8</sub> et C<sub>13</sub>), 161.2 (C<sub>10</sub>), 163.7 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -67.4.

**(Z)-3-(trifluorométhyl)-5-(4-méthoxyphényl)pent-2-én-4-ynoate d'éthyl**



**IR** :

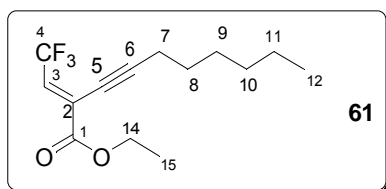
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.29 (3H<sub>15</sub>, t,  $^3J_{\text{2H}} = 6.9 \text{ Hz}$ ), 3.83 (3H<sub>11</sub>, s), 4.23 (2H<sub>14</sub>, q,  $^3J_{\text{3H}} = 7.2 \text{ Hz}$ ), 6.68 (1H<sub>2</sub>, bs), 6.87 (1H<sub>9</sub> et 1H<sub>12</sub>, d,  $^3J_{\text{1H}} = 9.0 \text{ Hz}$ ), 7.47 (1H<sub>8</sub> et 1H<sub>13</sub>, d,  $^3J_{\text{1H}} = 9.0 \text{ Hz}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 14.0 ( $\text{C}_{15}$ ), 55.5 ( $\text{C}_{11}$ ), 61.9 ( $\text{C}_{14}$ ), 81.4 ( $\text{C}_5$ ), 114.3 ( $\text{C}_7$ ), 114.4 ( $\text{C}_9$  et  $\text{C}_{12}$ ), 121.2 ( $\text{C}_4$ , q,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 274.0$  Hz), 126.4 ( $\text{C}_3$ , q,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 23.6$  Hz), 126.2 ( $\text{C}_6$ ), 129.3 ( $\text{C}_2$ , q,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 4.2$  Hz), 134.2 ( $\text{C}_8$  et  $\text{C}_{13}$ ), 160.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 162.9 ( $\text{C}_1$ ).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -65.3.

**Remarque** : Obtention de deux isomères **60E/60Z** avec un rendement global de 78 % et un ratio (**60E/60Z = 70/30**)

**(E)-2-(2,2,2-trifluoroéthylidène)déc-3-ynoate d'éthyle**



**Rdt** : 58%

**IR** : 2196, 1732, 1630

**RMN  $^1\text{H}$**  : 0.91 ( $3\text{H}_{12}$ , t,  $^3\text{J}_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 1.25-1.65 ( $2\text{H}_8$ ,  $2\text{H}_9$ ,  $2\text{H}_{10}$  et  $2\text{H}_{11}$ , m), 1.34 ( $3\text{H}_{14}$ , t,  $^3\text{J}_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 2.45 ( $2\text{H}_7$ , t,  $^3\text{J}_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 4.29 ( $2\text{H}_{13}$ , q,  $^3\text{J}_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 6.88 ( $1\text{H}_3$ , q,  $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 7.8$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 62.6 ( $\text{C}_{13}$ ), 19.8 ( $\text{C}_7$ ), 14.0 ( $\text{C}_{14}$ ), 13.6 ( $\text{C}_{12}$ ), 22.5/28.0/28.3/31.2 ( $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{10}$  et  $\text{C}_{11}$ ), 72.2 ( $\text{C}_5$ ), 105.1 ( $\text{C}_6$ ), 122.0 ( $\text{C}_4$ , q,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 269.5$  Hz), 125.4 ( $\text{C}_2$ , q,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 5.5$  Hz), 131.0 ( $\text{C}_3$ , q,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 34.9$  Hz), 162.9 ( $\text{C}_1$ ).

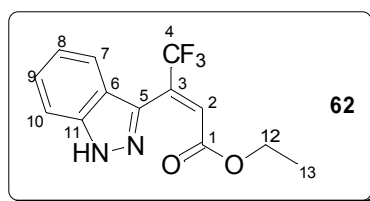
**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -61.3.





## I.2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

### (*E*)-4,4,4-trifluoro-3-(1H-indazol-3-yl)but-2-énoate d'éthyle



**Rdt** : 54 %

**IR** : 3068, 2986, 2941, 2908, 1738, 1633, 1027.

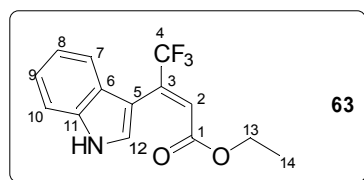
**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.36 (3H<sub>13</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 6.9$  Hz), 4.35 (2H<sub>12</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 7.24 (1H<sub>2</sub>, s), 7.7 (1H<sub>7</sub> ou 1H<sub>10</sub>, m), 7.59-7.61 (1H<sub>7</sub> ou 1H<sub>10</sub>, m), 7.1 (1H<sub>8</sub> ou 1H<sub>9</sub>, dd,  $^3J_{1\text{H}} = 6.6$  Hz,  $^4J_{1\text{H}} = 0.9$  Hz), 7.3 (1H<sub>8</sub> ou 1H<sub>9</sub>, dd,  $^3J_{1\text{H}} = 6.6$  Hz,  $^4J_{1\text{H}} = 0.9$  Hz), 7.7 (1H<sub>7</sub> ou 1H<sub>10</sub>, dd,  $^3J_{1\text{H}} = 8.7$  Hz,  $^4J_{1\text{H}} = 0.9$  Hz), 7.58-7.62 (1H<sub>7</sub> ou 1H<sub>10</sub>, m), 8.2 (NH, s).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 13.8 (C<sub>13</sub>), 62.4 (C<sub>12</sub>), 117.7 (C<sub>10</sub>), 117.9 (C<sub>6</sub>), 119.7 (C<sub>4</sub>, q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.7$  Hz), 120.0 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2.5$  Hz), 120.5 (C<sub>7</sub>), 121.6 (C<sub>8</sub>), 122.7 (C<sub>9</sub>), 128.3 (C<sub>11</sub>), 133.3 (C<sub>3</sub>, q,  $^2J_{\text{C-F}} = 36.3$  Hz), 149.6 (C<sub>5</sub>), 162.8 (C<sub>1</sub>).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -62.2.

**MS** : m/z = 284 (M<sup>+</sup>, 100), 191 (56), 118 (83), 89 (22), 63 (24).

### (*E*)-4,4,4-trifluoro-3-(1H-indol-3-yl)but-2-énoate d'éthyle



**Rdt** : 76 %

**IR** : 3390, 2983, 2963, 2934, 1715, 1622, 1279.

**RMN  $^1\text{H}$**  : 1.01 (3H<sub>14</sub>, t,  $^3J_{2\text{H}} = 7.2$  Hz), 4.04 (2H<sub>12</sub>, q,  $^3J_{3\text{H}} = 7.2$  Hz), 6.67 (1H<sub>2</sub>, s), 7.32 (1H<sub>12</sub>, s), 8.5 (NH, s), 7.12-7.41 (4H<sub>Ar</sub>, m).

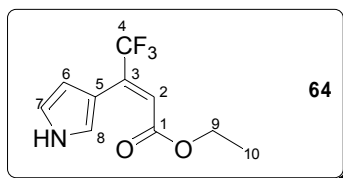
**RMN  $^{13}\text{C}$**  : 13.8 (C<sub>14</sub>), 61.0 (C<sub>13</sub>), 111.5 (C<sub>10</sub>), 119.0 (C<sub>5</sub>), 120.2 (C<sub>7</sub>), 121.7 (C<sub>2</sub>, q,  $^3J_{\text{C-F}} =$

5.3Hz), 122.3 (C<sub>8</sub>), 122.7 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.2 Hz), 122.8 (C<sub>9</sub>), 125.4 (C<sub>6</sub>), 128.3 (C<sub>11</sub>), 135.5 (C<sub>12</sub>), 135.9 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 31.1 Hz), 165.2 (C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -67.7.

**MS** : m/z = 283 (M<sup>+</sup>, 100), 238 (62), 211 (60), 141 (29), 114 (20).

**(E)-4,4,4-trifluoro-3-(1H-pyrrol-3-yl)but-2-énoate d'éthyle**



**Rdt** : 52 %

**IR** : 3210, 2986, 2937, 2908, 1694, 1598, 1101.

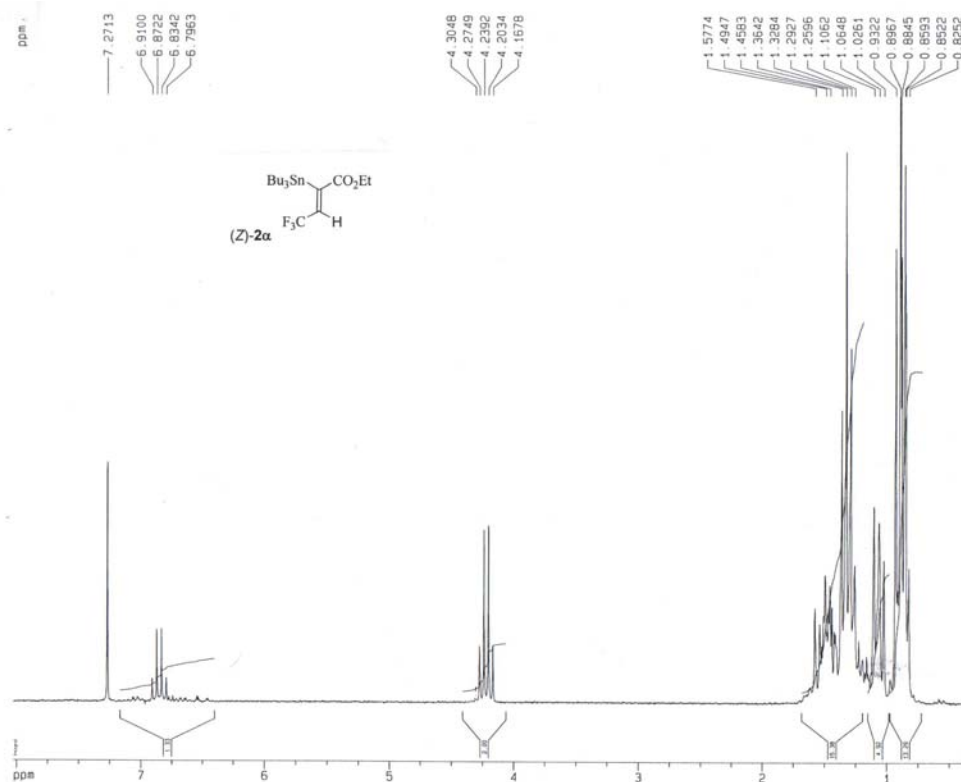
**RMN <sup>1</sup>H** : 1.35 (3H<sub>10</sub>, t, <sup>3</sup>J<sub>2H</sub> = 7.2 Hz), 4.28 (2H<sub>9</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>3H</sub> = 7.2 Hz), 6.12 (1H<sub>8</sub>, s), 5.25 (NH, s), 6.33-6.36 (1H<sub>6</sub>, m), 6.80 (1H<sub>2</sub>, s), 7.06-7.08 (1H<sub>7</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C** : 14.1 (C<sub>10</sub>), 61.7 (C<sub>9</sub>), 109.1 (C<sub>6</sub>), 110.7 (C<sub>5</sub>), 117.2 (C<sub>2</sub>, q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.4 Hz), 123.2 (C<sub>4</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 275.3 Hz), 123.5 (C<sub>7</sub>), 128.7 (C<sub>8</sub>), 134.7 (C<sub>3</sub>, q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.8 Hz), 168.1(C<sub>1</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** : -62.0.

**MS** : m/z = 233 (M<sup>+</sup>, 82), 187 (100), 161 (51), 140 (22), 118 (93), 91 (46), 63 (19).

## Annexes



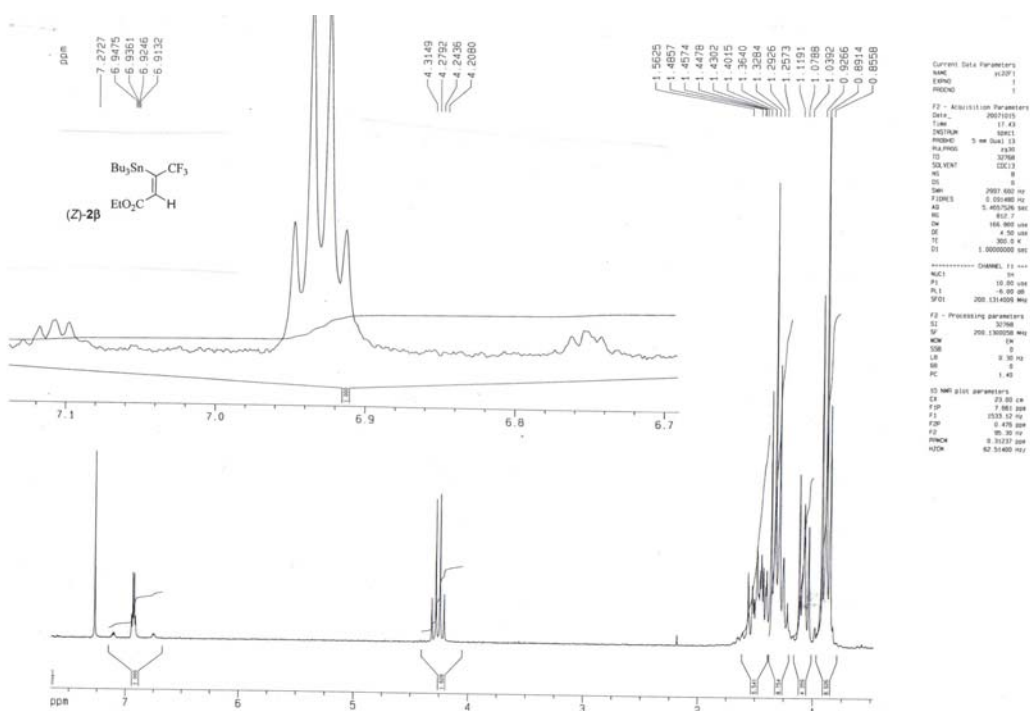
Current Data Parameters  
NAME: v2792  
EXPNO: 1  
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_: 20071016  
Time: 11:20  
INSTRUM: spect  
PROBHD: 5 mm QNP 13  
PULPROG: zgpg30  
TD: 32768  
SOLVENT: CDCl3  
NS: 8  
DS: 8  
SWH: 2093.600 Hz  
FIDRES: 0.001400 Hz  
AQ: 5.4627500 sec  
RG: 314.7  
SQ: 106.800 usec  
DE: 4.50 usec  
TE: 300.2 K  
D1: 1.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1: 1H  
P1: 10.00 usec  
PL1: -6.00 dB  
SFO1: 200.1314000 MHz

F2 - Processing parameters  
SI: 32768  
SF: 200.1300000 MHz  
WDW: EM  
SSB: 0  
LB: 0.30 Hz  
GB: 0  
PC: 1.40

1D NMR plot parameters  
CX: 23.00 usec  
FID: 7.000 usec  
F1: 1506.48 Hz  
F2: 0.378 dB  
F3: 75.50 Hz  
F4: 0.3125 dB  
F5: 0.3125 dB  
F6: 0.3125 dB



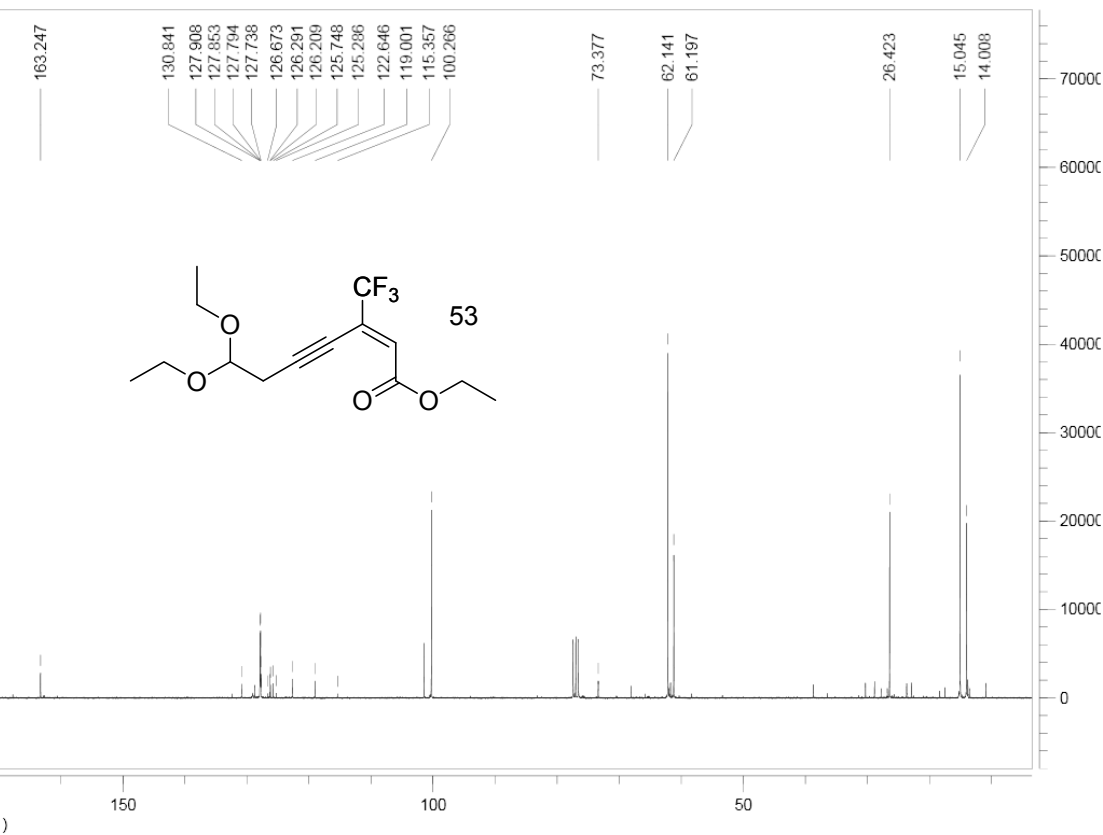
Current Data Parameters  
NAME: v2791  
EXPNO: 1  
PROCNO: 1

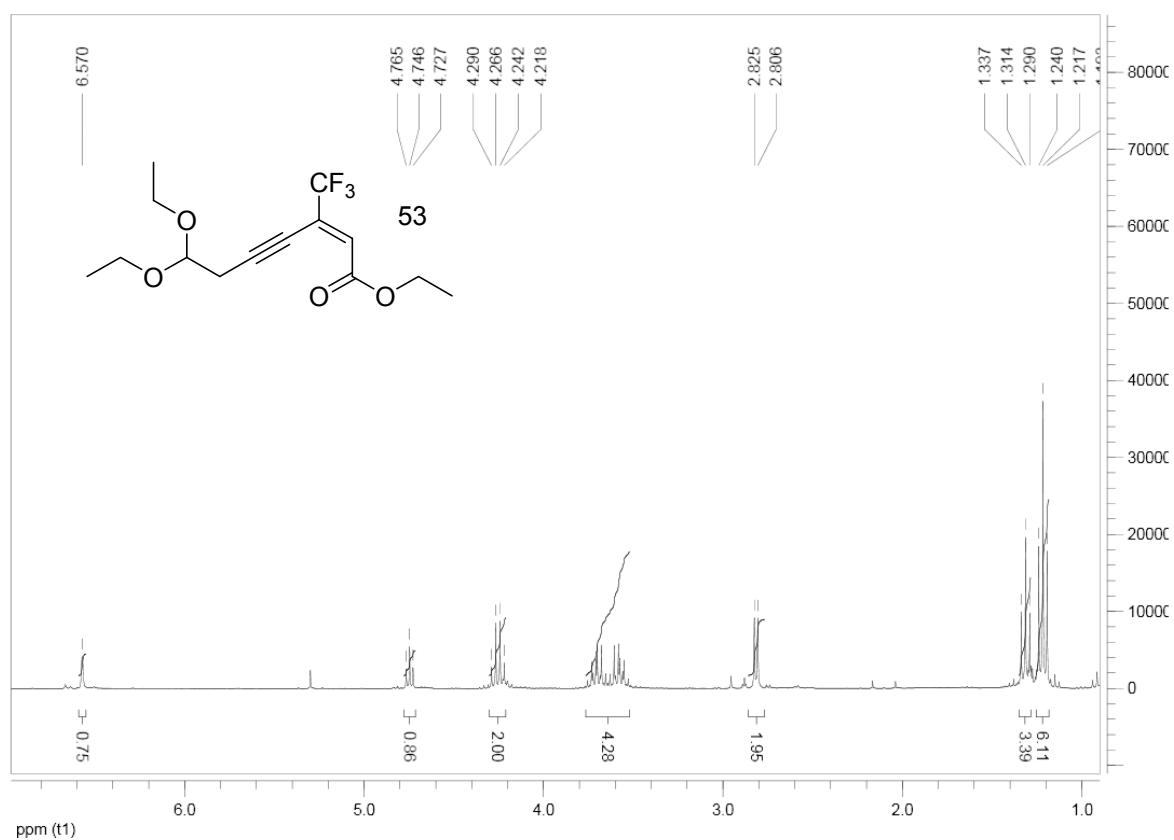
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_: 20071016  
Time: 17:43  
INSTRUM: spect  
PROBHD: 5 mm QNP 13  
PULPROG: zgpg30  
TD: 32768  
SOLVENT: CDCl3  
NS: 8  
DS: 8  
SWH: 2093.600 Hz  
FIDRES: 0.001400 Hz  
AQ: 5.4627500 sec  
RG: 314.7  
SQ: 106.800 usec  
DE: 4.50 usec  
TE: 300.2 K  
D1: 1.0000000 sec

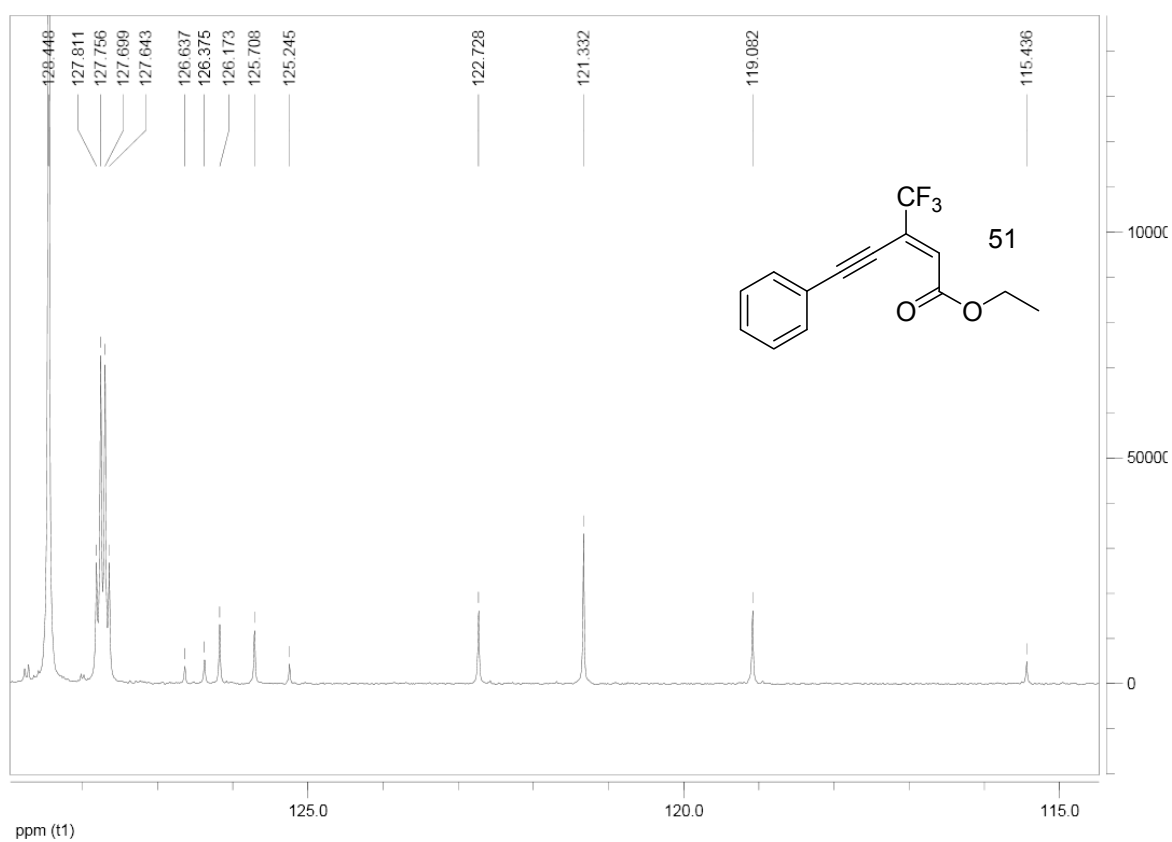
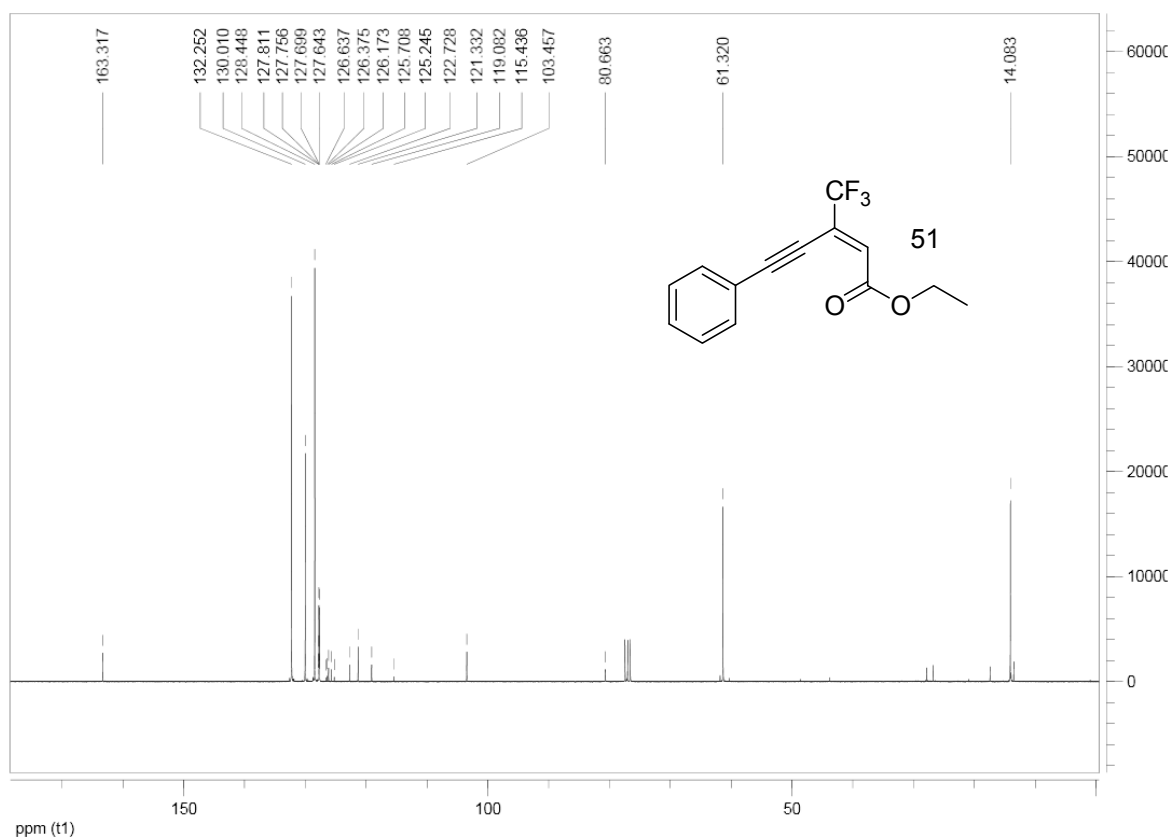
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1: 1H  
P1: 10.00 usec  
PL1: -6.00 dB  
SFO1: 200.1314000 MHz

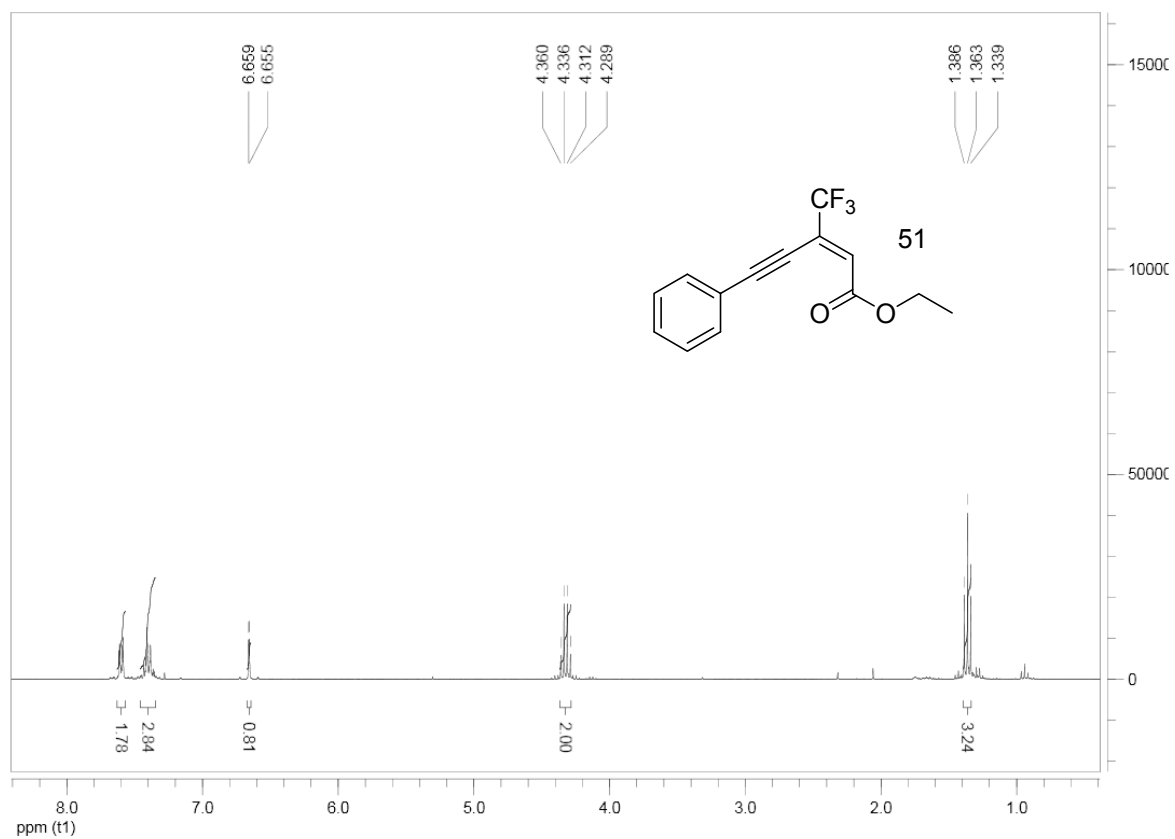
F2 - Processing parameters  
SI: 32768  
SF: 200.1300000 MHz  
WDW: EM  
SSB: 0  
LB: 0.30 Hz  
GB: 0  
PC: 1.40

1D NMR plot parameters  
CX: 23.00 usec  
FID: 7.000 usec  
F1: 1506.48 Hz  
F2: 0.378 dB  
F3: 75.50 Hz  
F4: 0.3125 dB  
F5: 0.3125 dB  
F6: 0.3125 dB

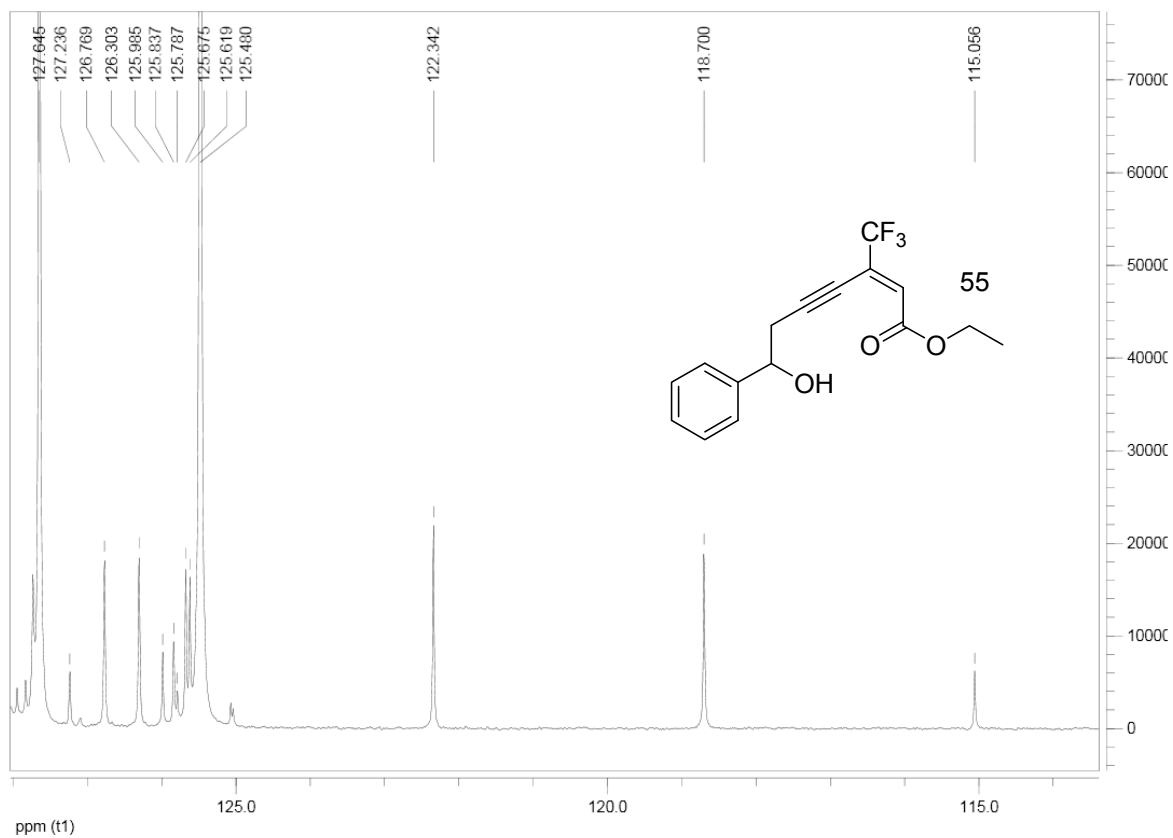
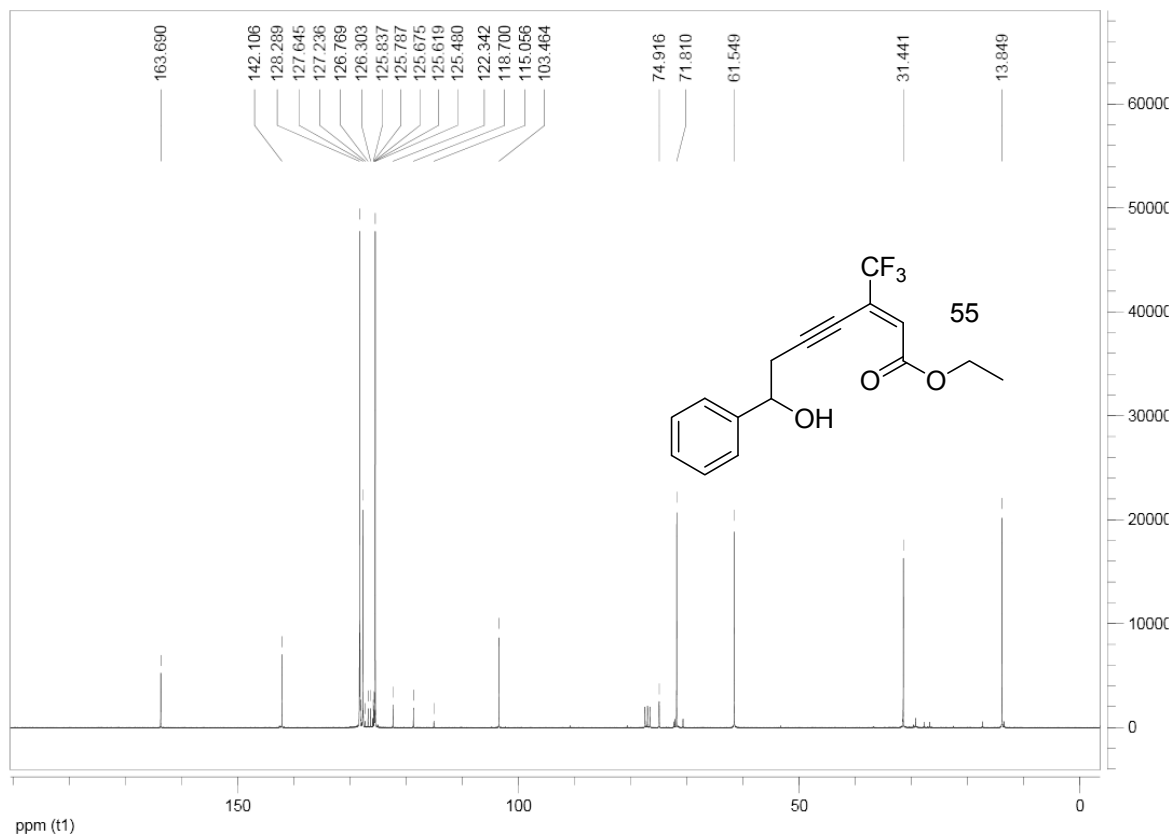


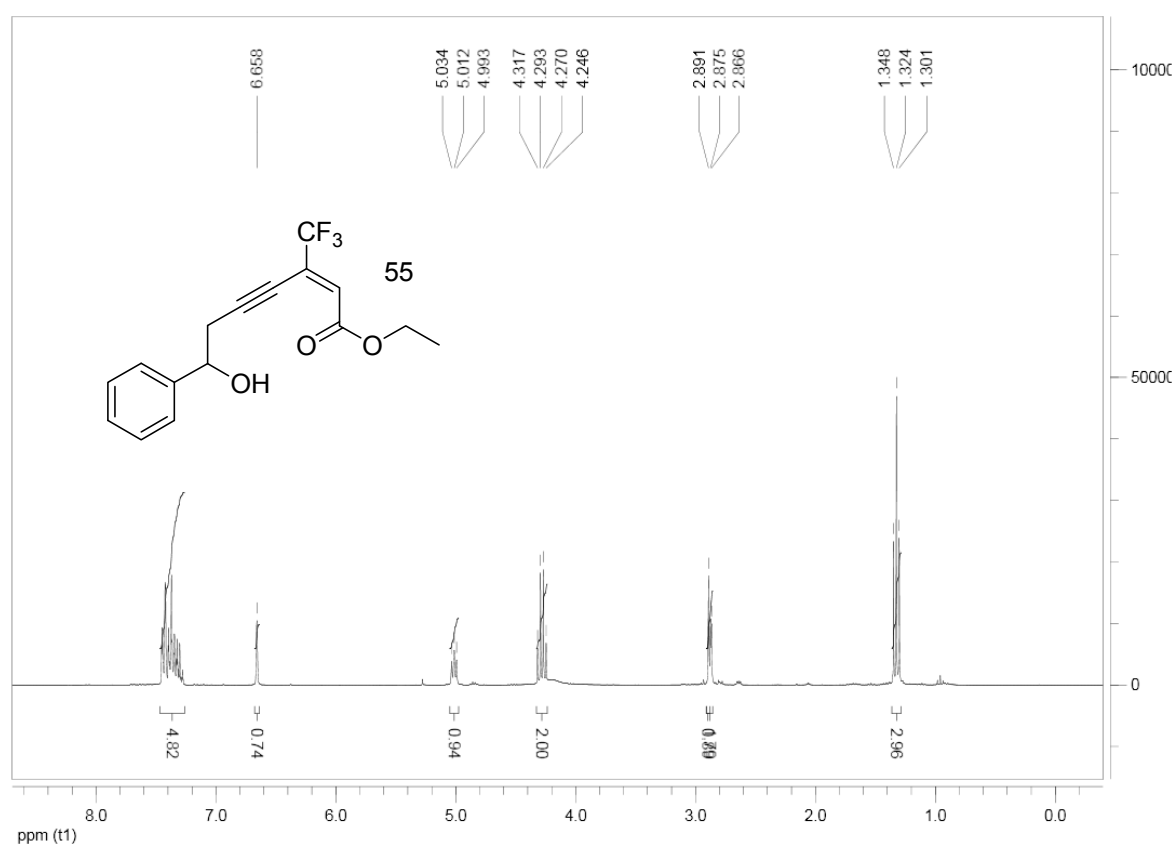


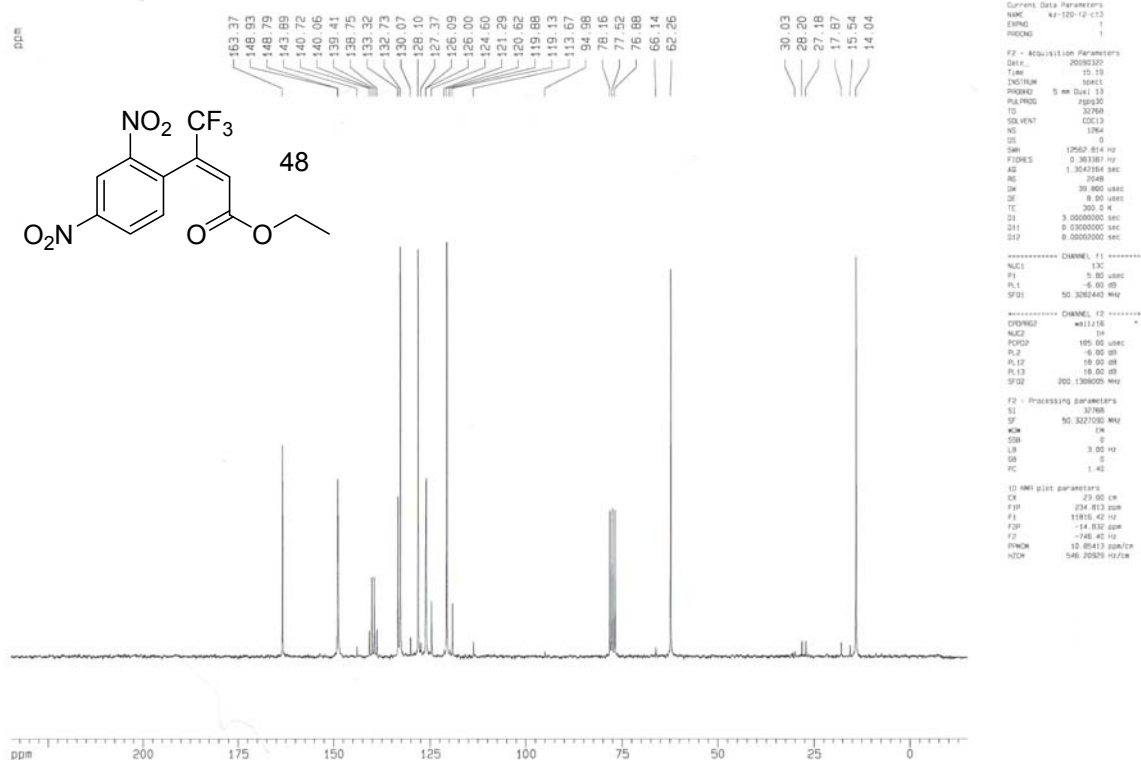
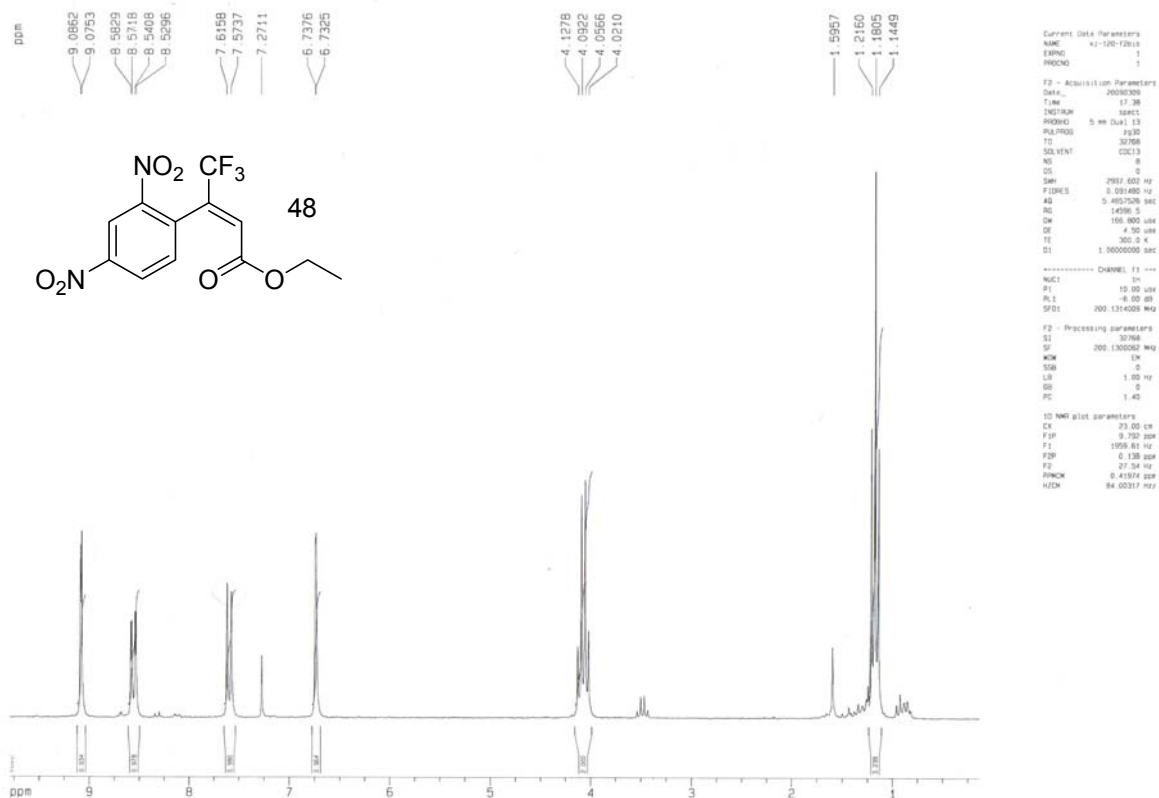


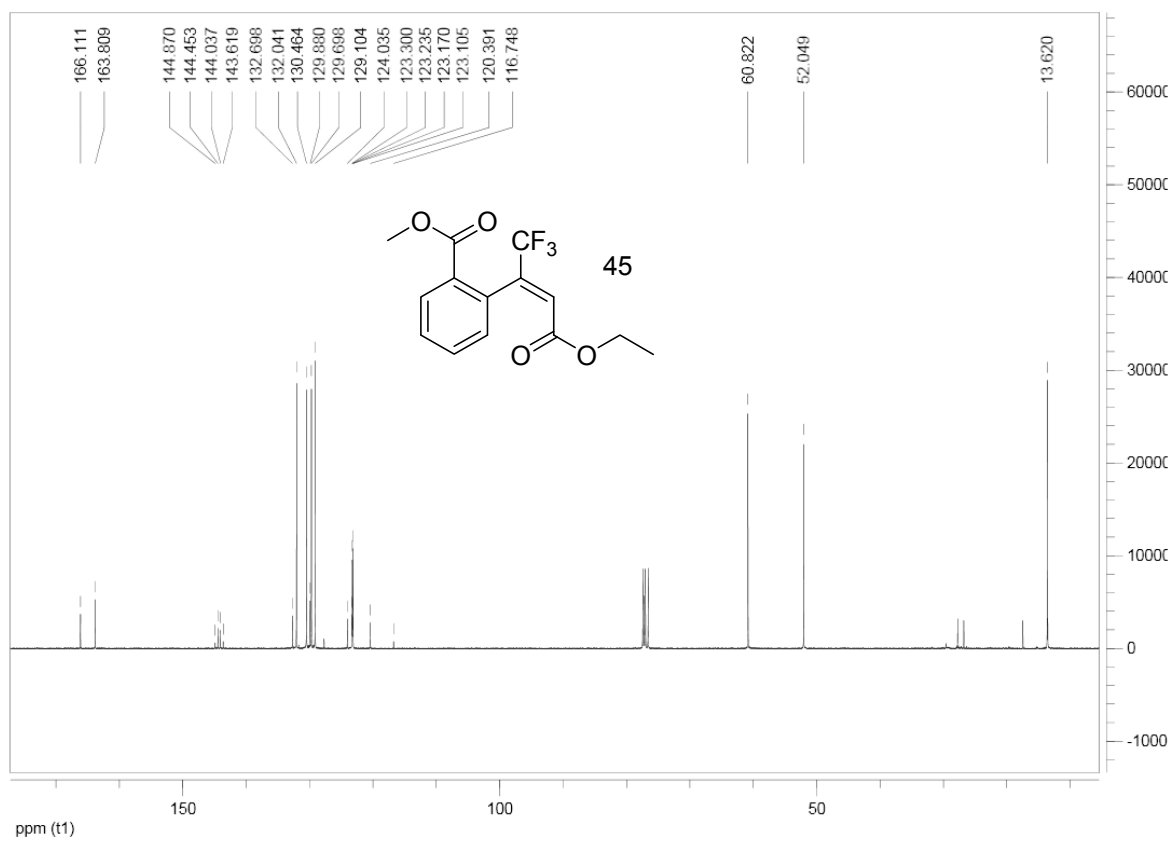
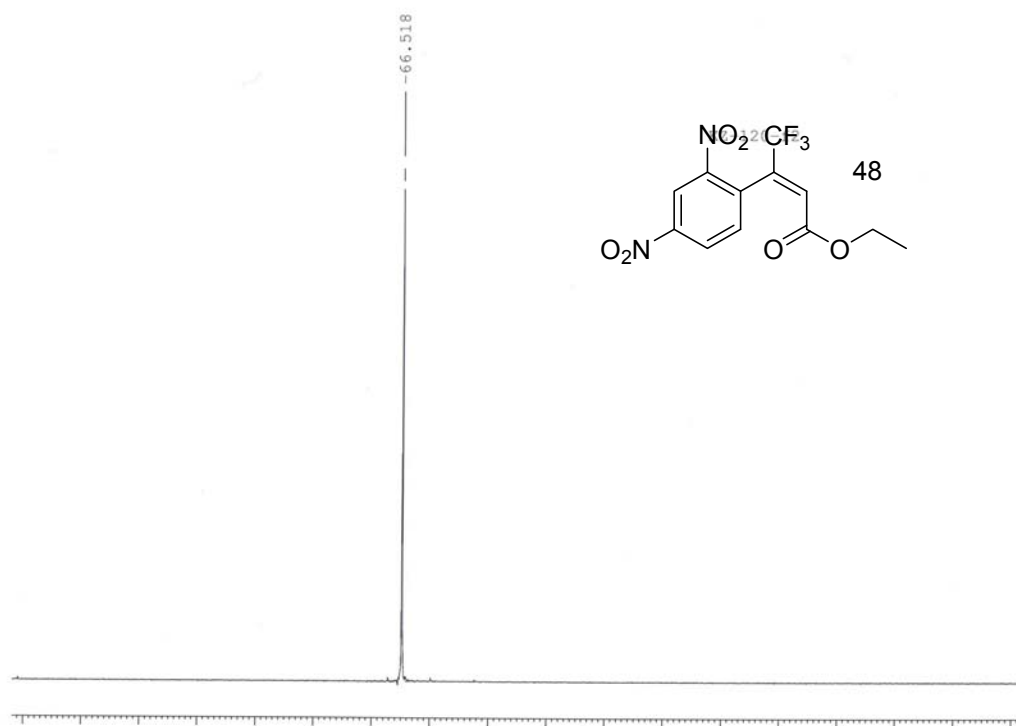


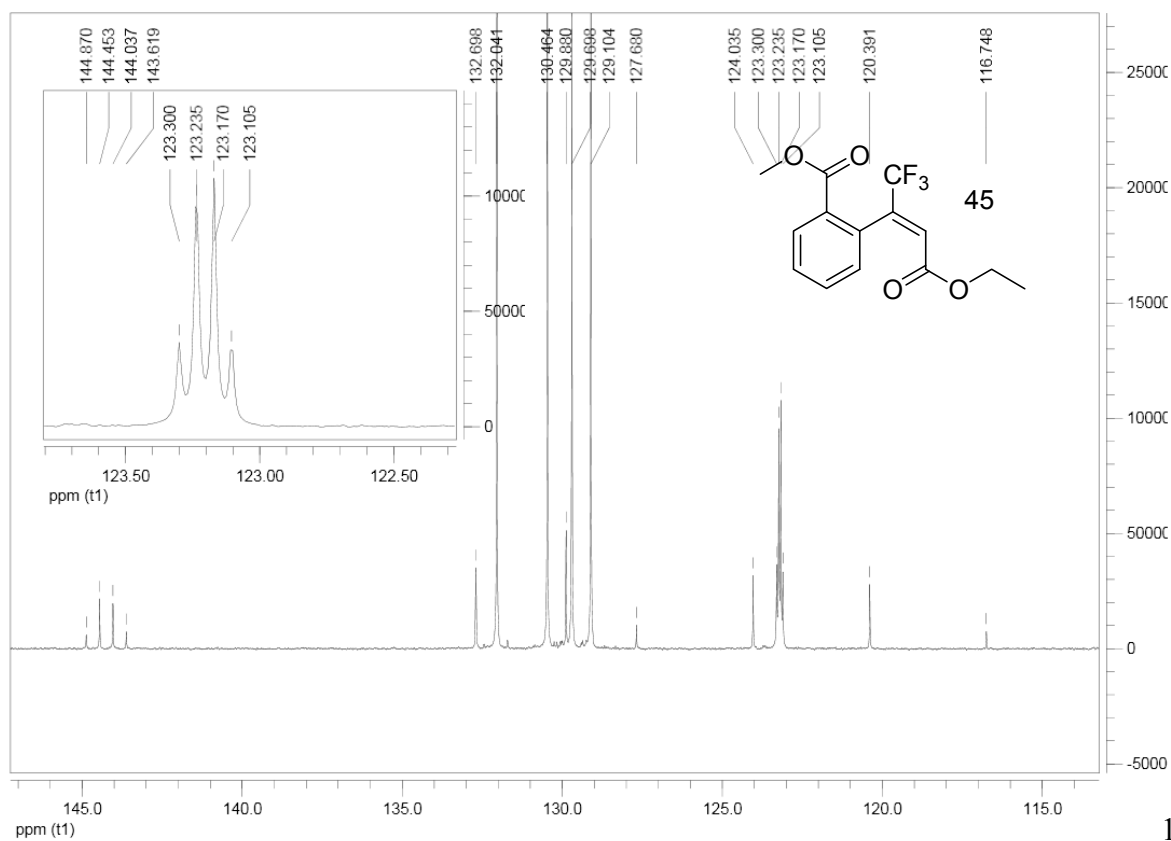
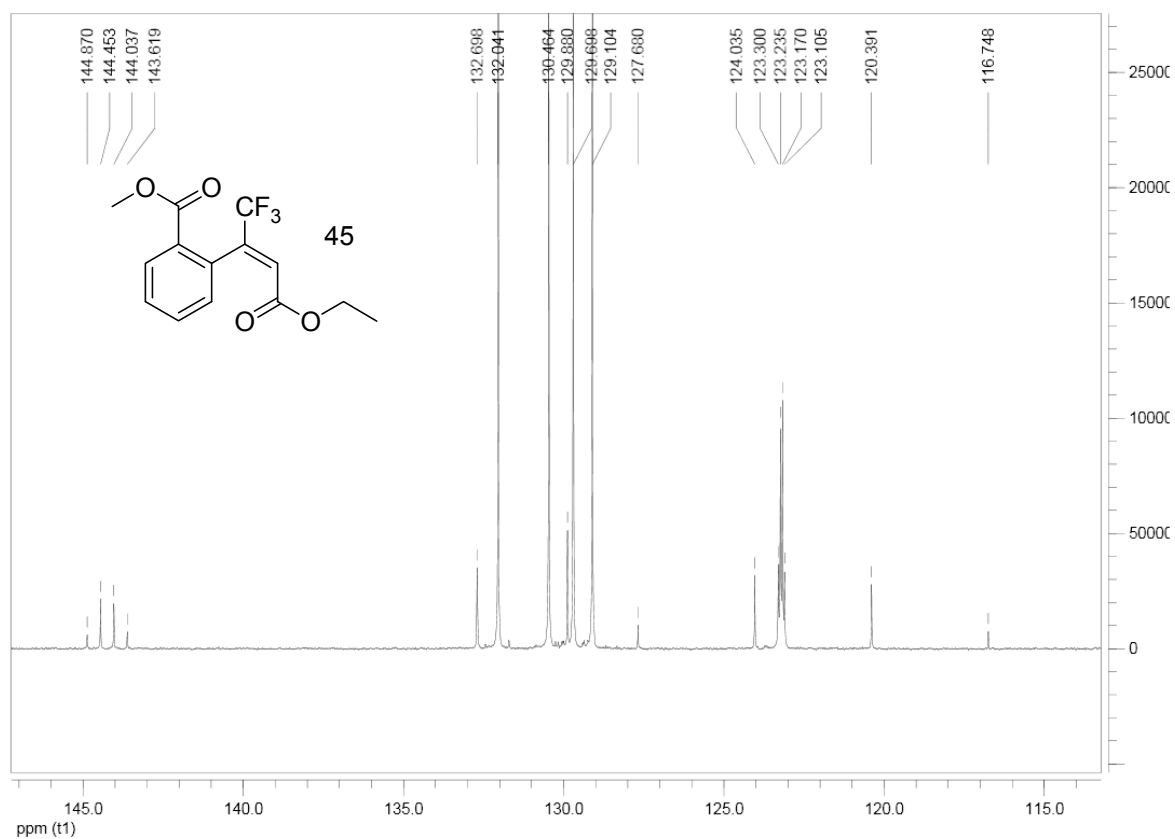


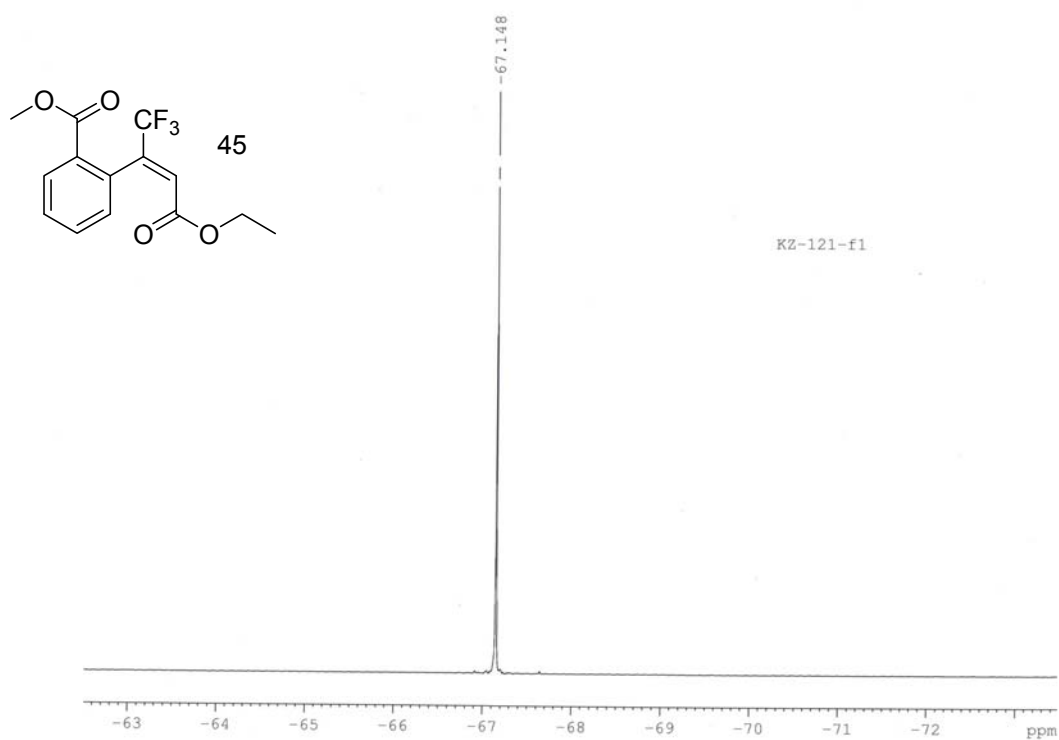
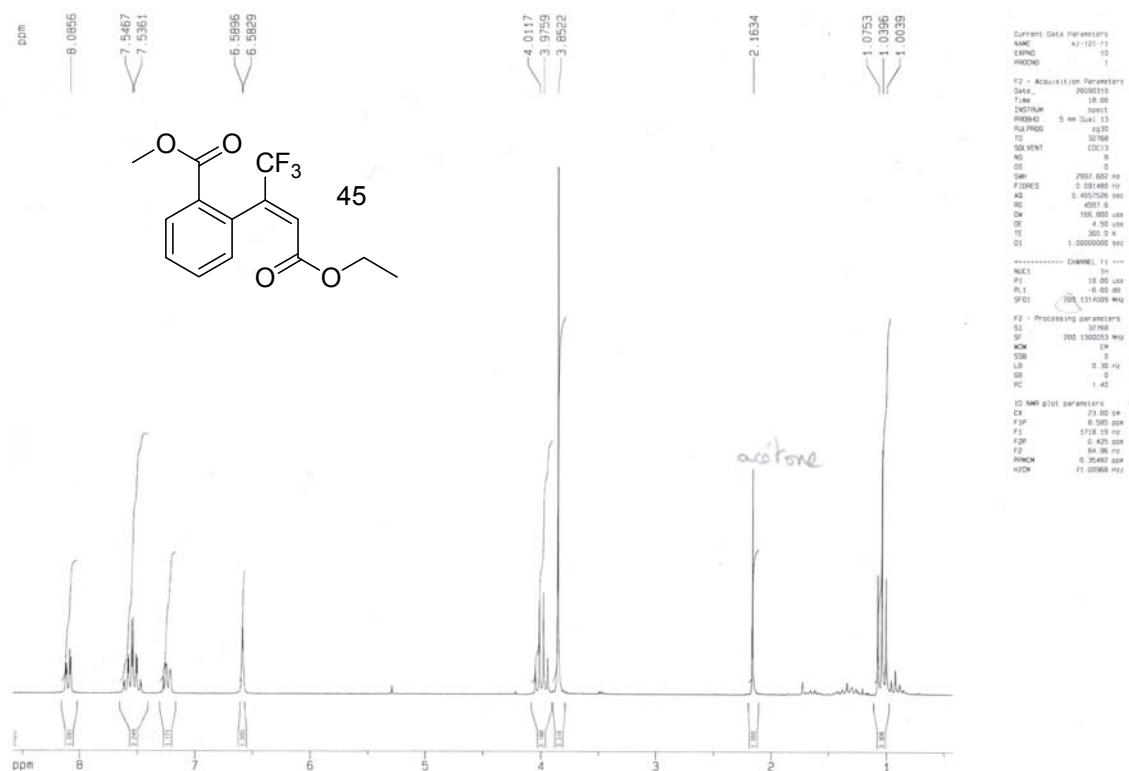


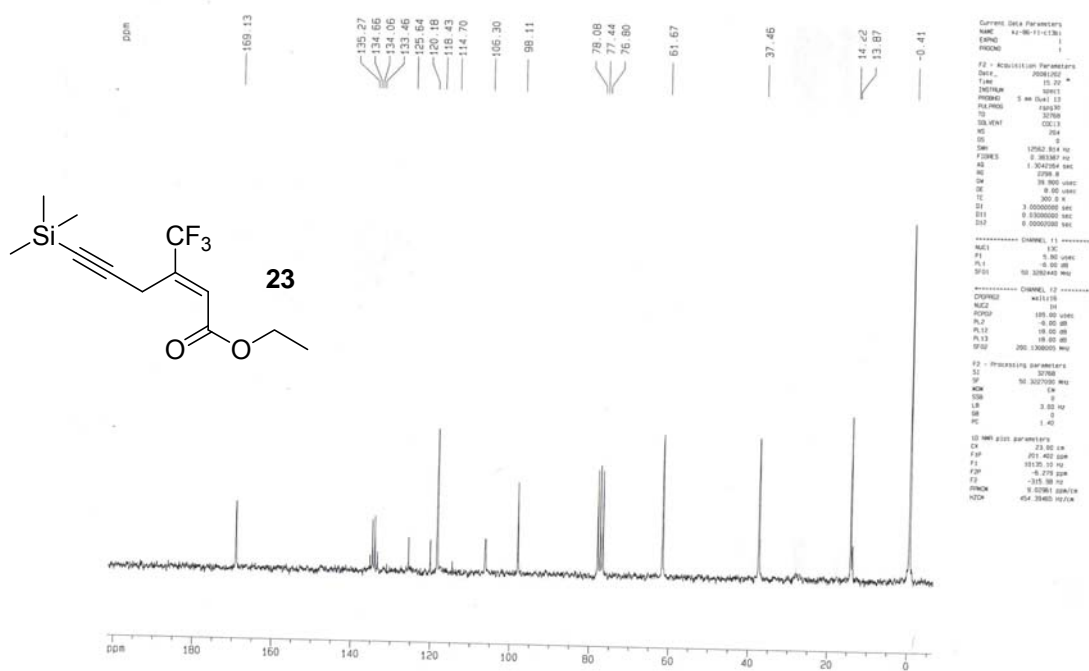
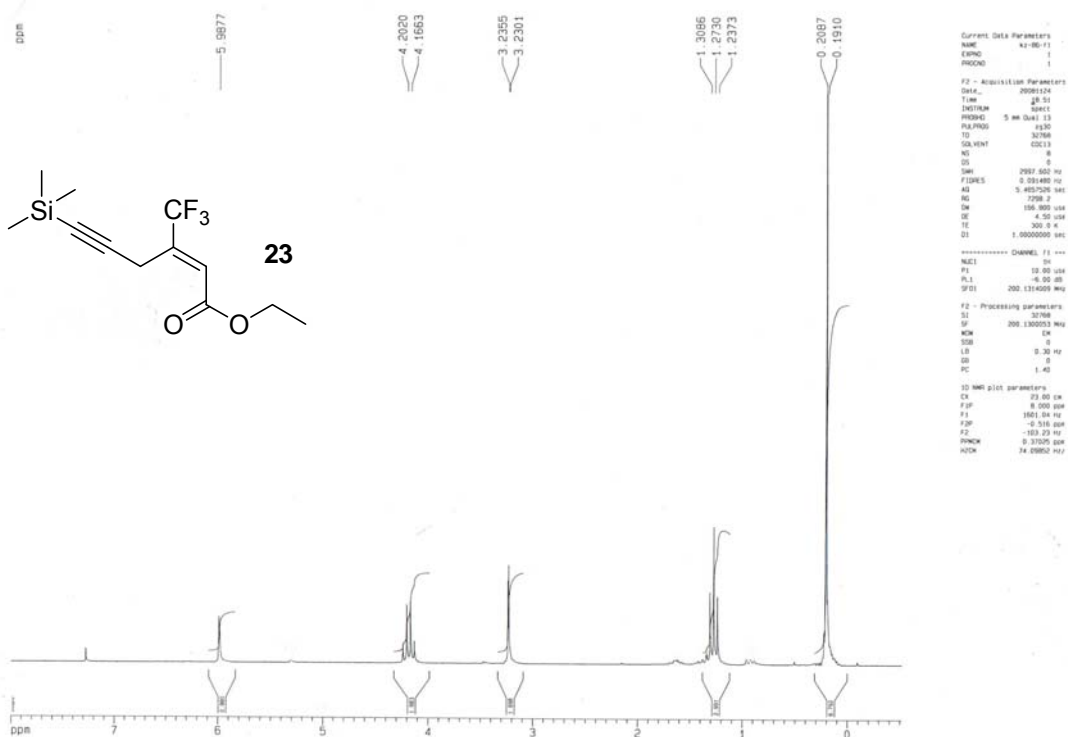


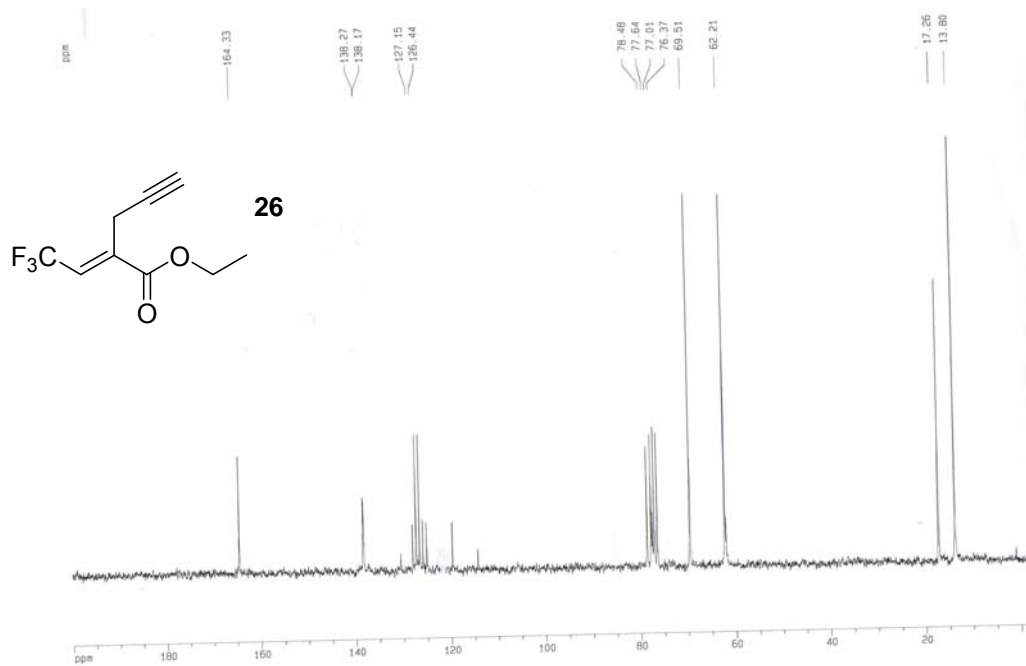
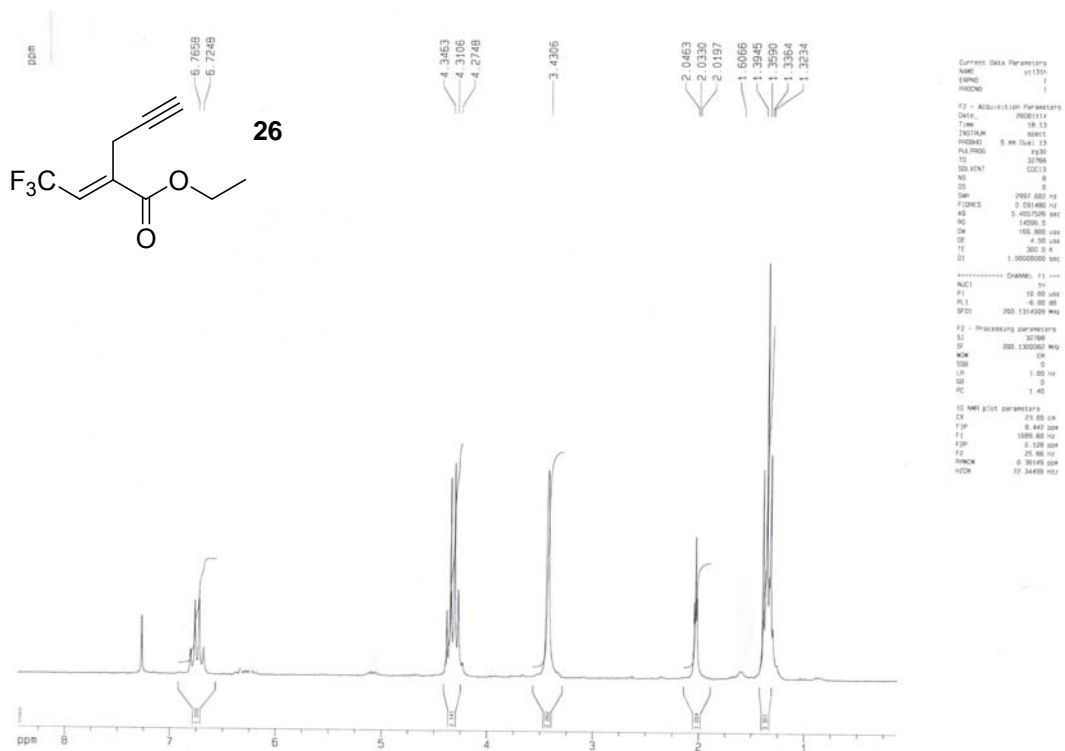




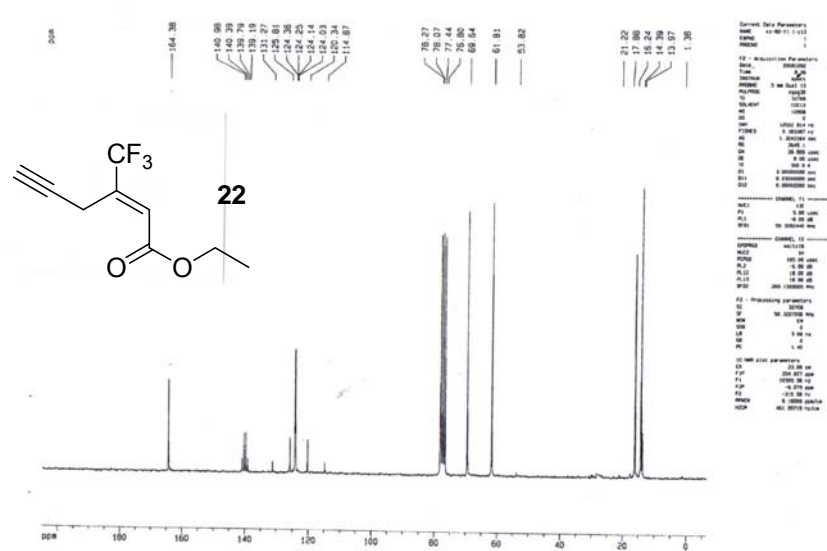




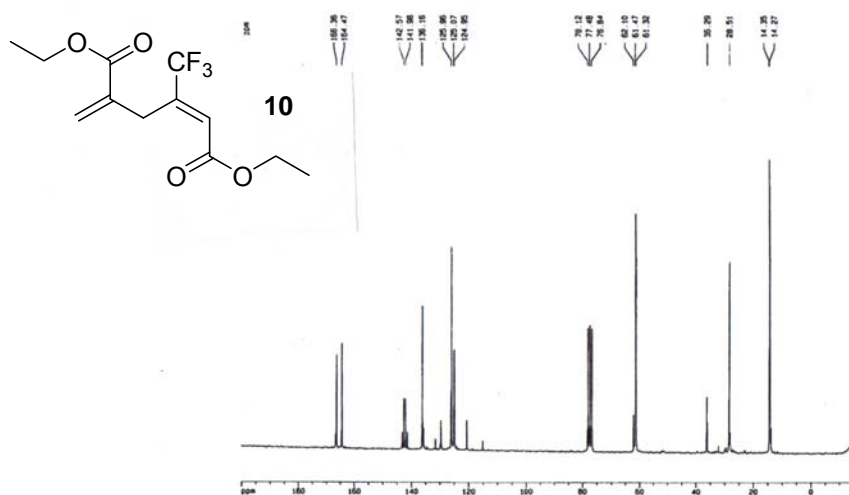




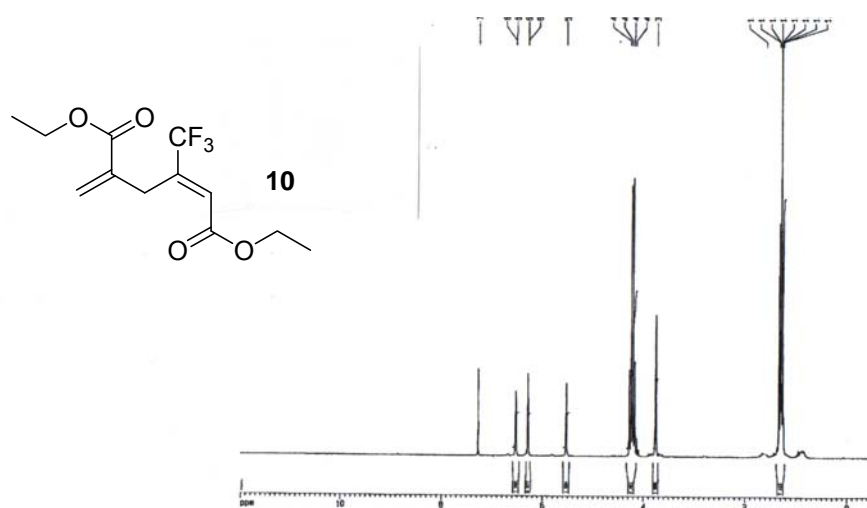




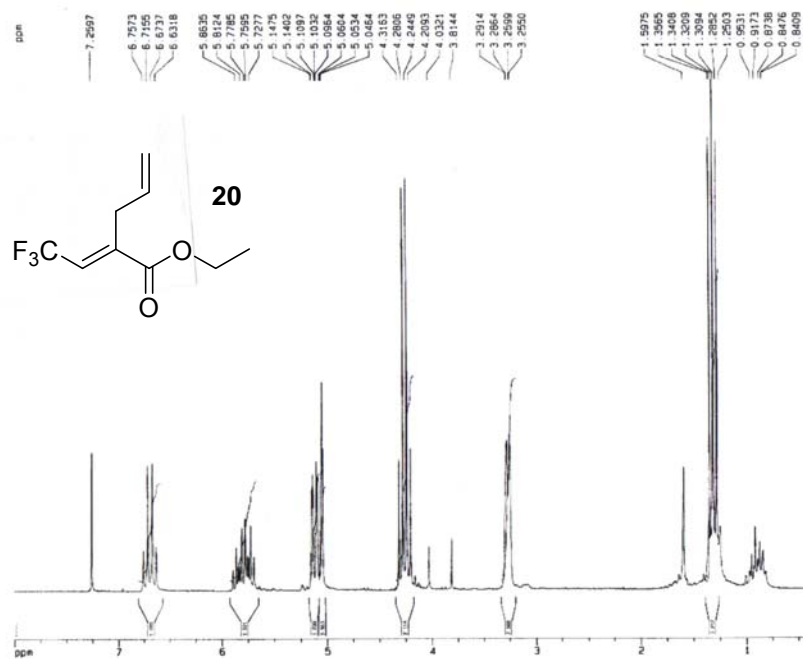




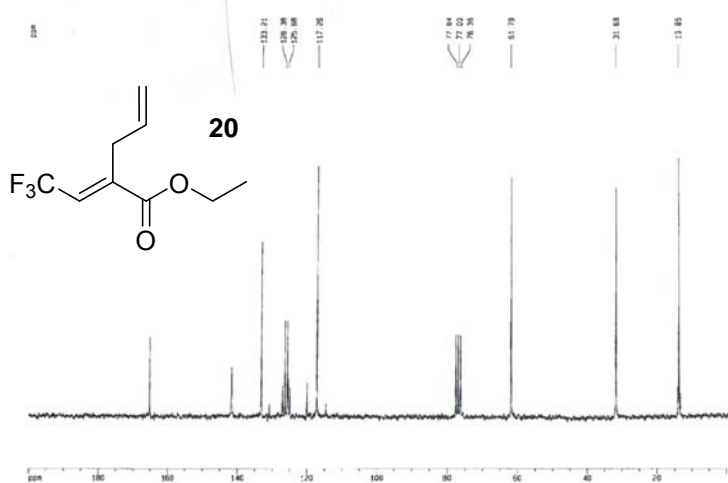
S19



S18



S27



S28

# Khalid ZINE

## SYNTHESE REGIO- ET STEREOSELECTIVE DU 4,4,4-TRIFLUOROBUT-2-ENOATE D'ETHYLE PORTEUR D'UN GROUPEMENT TRIBUTYLSTANNYLE EN POSITION ALPHA OU BETA :

### REACTIVITE CUPRO-CATALYSEE DES VINYLETAINS EN ABSENCE DES COMPLEXES DE PALLADIUM

#### Résumé

Vu l'importance des molécules fluorées dans différents domaines et vu la réactivité engendrée par le 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate d'éthyle **1** lors des travaux antérieurs réalisés au laboratoire, nous avons décidé d'étudier le comportement de dérivé fluoré **1** vis-à-vis d'hydruure tributylétain sans l'emploi de catalyseurs ou d'additifs. Le but est d'accéder à de nouveaux synthons fluorés par voies originales. Après une étude préliminaire pour effectuer cette réaction d'hydrostannation dans les meilleures conditions, nous avons réalisé pour la première fois la synthèse totalement régio- et stéréosélective des vinylétains (**Z**)-**2 $\alpha$**  et (**Z**)-**2 $\beta$**  par un simple choix de solvant et sans l'utilisation d'aucun additif. Ces résultats inédits et très encourageants, nous ont conduits à étendre cette stratégie à d'autres hydruures comme l'hydruure de diphénylphosphine et l'hydruure de triphénylgermane. Les vinylétains (**Z**)-**2 $\alpha$**  et (**Z**)-**2 $\beta$**  de configurations bien définies sont des réactifs de choix pour élaborer de nouvelles structures fonctionnelles trifluorométhylées. En effet, le couplage cupro-catalysé de ces vinylétains en présence d'une quantité catalytique de CuI (10 moles%) avec une variété de bromures d'allyles, de propargyles, d'aryles, de benzyles et d'alcynyles conduisent à une grande variété de composés fluorés jamais décrits dans la littérature. Les méthodes de synthèse développées dans ce travail sont originales et permettent la synthèse d'une grande famille de composés fluorés avec un moindre coût.

**Mots-clés** : 4,4,4-trifluorobut-2-énoate d'éthyle, hydrostannation, vinylétains, régiosélectivité, stéréosélectivité, réactions cupro-catalysées, allylation, propargylation, benzylation, alcynylation, acylation, arylation.

#### Résumé en anglais

The development of a simple method to obtain perfluoroalkylated building blocks for their subsequent utilization in the synthesis of R<sub>f</sub>-containing compounds is therefore essential to organofluorine chemistry. Perfluoroalkylated vinyl metals constitute an important class of these building blocks. In order to prepare a new perfluoroalkylated building blocks, we investigated transition metal-catalyzed-free hydrostannylation of ethyl 4,4,4-trifluorobut-2-ynoate **1**. The hydrostannylation took place smoothly in the absence of additive, providing regioselectively high yields of the corresponding  $\alpha$  or  $\beta$  stannylated alkenoates depending on the nature of the solvent used. Indeed, we have demonstrated that the hydrostannylation of **1** in hexane provided the  $\beta$ -stannylated product with high regioselectivity (>95%) and excellent yield (>97%). Using methanol as solvent, total  $\alpha$ -regioselectivity of the hydrostannylation of **1** was observed, providing  $\alpha$ -tributylstannylacrylate as the sole regioisomer in a nearly quantitative yield. These new vinyltins reagents readily undergo copper (I) catalyst coupling reactions with various electrophiles as allyl, propargyl, benzyl and alkynyl bromides to provide good yields of the new corresponding acrylates esters bearing a  $\beta$ -trifluoromethyl group. This method provided a new efficient entry to this important class of compounds

**Keywords**: ethyl 4,4,4-trifluorobut-2-enoate, hydrostannylation, vinyltins, regioselectivity, stereoselectivity, copper-catalyzed reactions, allylation, propargylation, benzylation, alkynylation, acylation, arylation<sup>33\*</sup>